

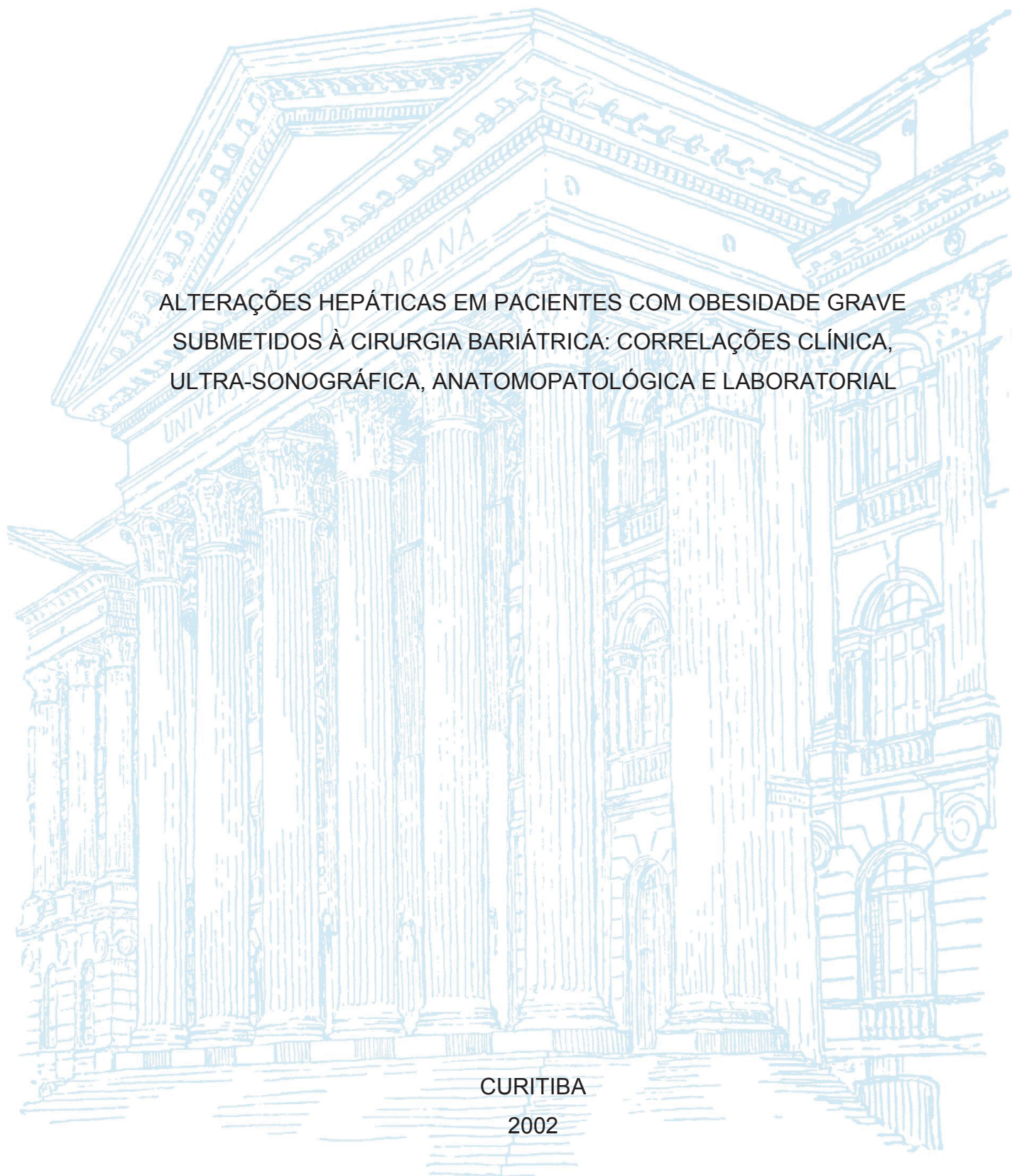
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FÁTIMA CORRÊA SANDMANN AFONSO

ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM PACIENTES COM OBESIDADE GRAVE
SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA: CORRELAÇÕES CLÍNICA,
ULTRA-SONOGRÁFICA, ANATOMOPATOLÓGICA E LABORATORIAL

CURITIBA

2002



FÁTIMA CORRÊA SANDMANN AFONSO

ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM PACIENTES COM OBESIDADE GRAVE
SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA: CORRELAÇÕES CLÍNICA,
ULTRA-SONOGRÁFICA, ANATOMOPATOLÓGICA E LABORATORIAL

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Interna.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Rosana Bento Radominski
Co-orientadora: Prof.^a Dr.^a Dominique Araújo Muzzillo

CURITIBA

2002

A256 Afonso, Fatima Corrêa Sandmann

Alterações hepáticas em pacientes com obesidade grave submetidos à cirurgia bariátrica: correlações clínica, ultrasonográfica, anatomopatológica e laboratorial [recurso eletrônico] / Fátima Corrêa Sandmann Afonso. – Curitiba, 2002.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Rosane Bento Radominski

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Dominique Araújo Muzzillo

1. Doença hepática gordurosa. 2. Cirurgia bariátrica.

I. Radominski, Rosane Bento. II. Muzzillo, Dominique Araújo.

III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLMC: WI 700



Ministério da Educação
Universidade Federal do Paraná
Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna
= Mestrado e Doutorado =

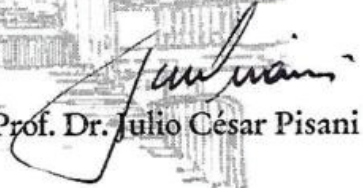
PARECER

PARECER CONJUNTO dos Professores Dra. Leila Maria Batista Araujo, Dr. Julio César Pisani e Dra. Rosana Bento Radominski sobre a Dissertação de Mestrado em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, elaborada por Fátima Corrêa Sandmann Afonso, intitulada: "ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM PACIENTES COM OBESIDADE GRAVE SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA: CORRELAÇÕES CLÍNICA, ULTRA-SONOGRÁFICA, ANATOMOPATOLÓGICA E LABORATORIAL".

A Banca Examinadora considerou que Fátima Corrêa Sandmann Afonso apresentou trabalho adequado para Dissertação de Mestrado e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, atribuindo-lhe: Conceito "A", correspondente ao Grau "10", sendo pois unanimemente recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de MESTRE EM MEDICINA e a publicação da Dissertação em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 18 de dezembro de 2002.


Profa. Dra. Leila Maria Batista Araujo


Prof. Dr. Julio César Pisani


Profa. Dra. Rosana Bento Radominski

Dedico este trabalho aos meus pais, Antonio José Sandmann e Branca Gonçalves Corrêa, pelo esforço de uma vida inteira para educar seus filhos. Ao meu esposo Rogério Afonso pelo seu amor e dedicação, e ao meu filho Mateus que nasceu durante o período do mestrado.

AGRADECIMENTOS

Em especial, à Prof.^a Rosana Bento Radominski, pela ideia original do trabalho, por ter me aceito como sua orientanda e pelas muitas horas de leitura e discussão.

À Prof.^a Dominique Araújo Muzzillo, pelo incentivo e por nos ajudar a estabelecer um elo de ligação entre as especialidades Endocrinologia e Hepatologia.

Ao Dr. Henrique de Lacerda Suplicy, pelos convites para participar dos trabalhos em obesidade dentro do Hospital de Clínicas, por me ter permitido avaliar os primeiros pacientes com obesidade mórbida, a serem encaminhados a cirurgia e, por ser o grande incentivador da pesquisa na área da obesidade.

Ao Prof. Dr. João Batista Marchesini, iniciador e incentivador da Cirurgia Bariátrica no Paraná e dentro do Hospital de Clínicas, pelo apoio ao meu trabalho e pelas biópsias hepáticas realizadas durante a cirurgia.

À Dr.^a Solange Cravo Bettini, pela sua amizade, pelos ensinamentos sobre as diversas técnicas de Cirurgia Bariátrica e pelas biópsias hepáticas coletadas.

Ao Dr. Antônio Sérgio Brenner e a todos os residentes de Cirurgia Geral, pela realização das biópsias hepáticas.

Ao Prof. Dr. Sérgio Ioshii e ao Dr. Mário Montemor, na época residente em patologia, pela análise histológica, pelas orientações e pelas fotos

Ao Dr. Arquimedes Zorzetto, por ter realizado a análise ultra-sonográfica no CEDIP, disponibilizando espaço físico, equipamento e pessoal.

Ao Prof. Paulo Ricardo Guimarães, pela realização da análise estatística.

Aos funcionários do Serviço de Medicina Nuclear, em especial as bioquímicas Gislaine Custódio Piovesan e Flávia Shibata.

Aos funcionários do SAM 6, Jobson Taborda Ribas, Irene Domingues Palhano e Enielson Sforza, por disponibilizarem os prontuários dos pacientes do ambulatório de obesidade para a pesquisa.

Ao Prof. Dr. José Gastão Rocha de Carvalho, coordenador do **Curso** de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da UFPR.

A todos que gentilmente me encaminharam pacientes para a realização deste trabalho, em especial aos médicos Dominique Araújo Muzzillo, Adriane

Rodrigues, Luciana A. de Almeida Secchi, Cléo Mesa Júnior, Vicente Florentino Castaldo Andrade, Rodrigo de Almeida e Flavia Ozório Pereira.

Ao Prof. Luiz Antônio Hungria de Camargo, Cézar Luiz Boguszewski, Edgar Niclewicz e Rosângela Réa, por orientarem meus passos na residência.

Ao Prof. Dr. Hans Graf, grande amigo e incentivador.

Ao meu irmão Marcelo Corrêa Sandmann, pela revisão de português.

À minha mãe, Branca, por me ouvir e ajudar a educar meu filho para que eu pudesse dar continuidade e concluir meu trabalho

À Capes, por financiar este projeto de pesquisa.

Aos meus pacientes que concordaram em participar deste estudo.

*Segue a justiça, a piedade, a fé,
o amor, a caridade, a paciência, a mansidão.*

1 TIMÓTEO, 6:11

RESUMO

Indivíduos com anormalidades metabólicas e obesidade grave podem desenvolver esteatose, esteato-hepatite e fibrose, podendo inclusive evoluir para cirrose. Os objetivos do presente estudo foram: correlacionar prospectivamente o grau de esteatose hepática em pacientes com obesidade grave sob o ponto de vista clínico-laboratorial, ultra-sonográfico e anatomopatológico. Foram estudados trinta pacientes com obesidade grave, $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$, submetidos à cirurgia bariátrica e a biópsia hepática durante a cirurgia. No período pré-operatório os pacientes foram submetidos à ultra-sonografia hepática (US) com classificação do grau de esteatose em: normal; grau I = leve; grau II = moderada; grau III = grave. Foram dosados os níveis de glicemia de jejum, colesterol total (COL), triglicerídeos (TG), lipoproteína de alta densidade (HDL), fosfatase alcalina (FA), alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama-glutamil transpeptidase (γ -GT) e bilirrubinas. A avaliação anatomopatológica obedeceu os seguintes critérios para esteatose: grau 0 = ausente; grau I = leve; grau II = moderada; grau III = grave; a esteato-hepatite foi classificada em leve, moderada e grave e para a fibrose – classificação em estádios de 0 a IV. Resultados: Foram estudados vinte e cinco pacientes do sexo feminino e cinco pacientes masculinos com idade média de 40,7 anos \pm 11,21 anos e IMC médio de $50,93 \pm 30,33 \text{ kg/m}^2$. A avaliação histológica evidenciou 96,6% de esteatose, 56,66% de esteato-hepatite e 26,66% de fibrose. A ultra-sonografia (US) apresentou alterações em 96,66% dos pacientes. A esteatose hepática pela US apresentou correlação estatisticamente significativa com os níveis de COL ($p=0,05$), TG ($p=0,045$), diabetes melito ($p=0,05$), γ -GT ($p=0,03$) e fibrose ($p=0,026$). A esteatose hepática apresentou correlação significativa na avaliação histológica com os níveis de COL ($p=0,001$) e TG ($p=0,002$); a esteato-hepatite com os níveis de COL ($p=0,002$) e TG ($p=0,002$) e a fibrose com os níveis de ALT ($p=0,0014$). Houve tendência a correlação entre a esteatose por US e histologia ($p=0,007$).

Conclusões: 1- A presença de esteatose hepática evidenciada pela ultra-sonografia foi prevalente na população com obesidade grave (96,66%) e a ultra-sonografia se correlacionou de forma estatisticamente significativa com níveis elevados de colesterol total e triglicerídeos, presença de diabetes melito, níveis

elevados de γ -GT e fibrose, não havendo correlação com os demais parâmetros clínicos e laboratoriais; 2- A presença de esteatose hepática evidenciada pela histologia foi prevalente (96,66%), com o achado de esteato-hepatite em 56,66% e fibrose em 26,66% dos casos. Houve correlação estatisticamente significativa entre esteatose hepática pela histologia (EH-HIS) e esteato-hepatite com níveis de COL e TG. 3. Todos os pacientes que apresentaram esteatose hepática pela ultrasonografia apresentaram esteatose pela histologia com tendência a correlação entre os métodos, quando considerados os graus de comprometimento hepático por ambos os métodos.

Palavras-chave: Doença hepática gordurosa e Cirurgia Bariátrica

ABSTRACT

Subjects with metabolic abnormalities and severe obesity may develop steatosis, steatohepatitis, and may even evolve to cirrhosis. The aim of the present study was: to correlate prospectively the degree of liver steatosis in patients with severe obesity from a clinical, laboratorial, ultrasonographical and pathological point of view. The experimental group was formed by thirty patients with severe obesity, BMI ≥ 40 kg / m², submitted to bariatric surgery and liver biopsy during surgery were studied. In the pre- surgical period a hepatic ultrasound (US) has been performed classifying the grade of steatosis in: normal; grade I = mild; grade II = moderate; grade III = severe. Levels of fasting glycemia, sérum cholesterol (CHOL), triglycerides (TG), high density lipoprotein (HDL), alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), γ -glutamyl transpeptidase (γ -GT) and bilirubin were measured by biochemical analysis. The anatomopathological evaluation obeyed the following criteria for steatosis: grade 0 = absent; grade I = mild; grade II = moderate grade III= severe ; steatohepatitis criteria : mild, moderate and severe and for fibrosis - stages 0 to IV. Results: A total of twenty five females and five male patients with an average age of 40.7 years \pm 11.21 years and an average BMI of 50.93 \pm 30.33 kg / m² were studied. Histological evaluation showed 96.6% of steatosis, 56.66% of steatohepatitis and 26.66% of fibrosis. The US presented abnormalities in 96.66% of the patients. The hepatic steatosis by the US had a significant correlation with the levels of CHOL ($p = 0.05$), TG ($p = 0.045$), diabetes ($p = 0.05$), γ -GT ($p = 0.03$) and fibrosis ($p = 0.026$). Steatosis by histology had a significant correlation with the levels of CHOL ($p = 0.001$) and TG ($p = 0.002$); steatohepatitis with levels of CHOL ($p = 0.002$) and TG ($p = 0.002$) and fibrosis with ALT levels ($p = 0.0014$).

There was a tendency for correlation between US steatosis and histology ($p = 0.007$).

Conclusion: 1- The presence of hepatic steatosis by US and histology, the presence of hepatic steatosis showed by ultrasonography was prevalent in the population with severe obesity (96,66%) and the ultrasonography correlated in a statistical significant form with the elevated levels of total cholesterol and triglycerides, presence of diabetes, elevated levels of γ -GT and fibrosis, without having correlation with the rest of clinical and laboratorial parameters; 2-The presence of hepatic steatosis

evidenced by histology was prevalent (96.66%), with findings of steatohepatitis in 56.66% and fibrosis in 26.66% of the cases. There was a statistically significant correlation between steatosis by histology and steatohepatitis with total cholesterol and triglycerides. 3. All patients that had hepatic steatosis by ultrasonography had steatosis by histology with a tendency of correlation between the two methods, when considering the degree of hepatic commitment.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and Bariatric Surgery

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ULTRA-SONOGRAFIA DO FÍGADO NORMAL.....	35
FIGURA 2 - ESTEATOSE HEPÁTICA LEVE- GRAU I	36
FIGURA 3 - ESTEATOSE HEPÁTICA MODERADA- GRAU II.....	36
FIGURA 4 - ESTEATOSE HEPÁTICA GRAVE- GRAU III	37
FIGURA 5 - ESTEATOSE HEPÁTICA - GRAU I	38
FIGURA 6 - ESTEATOSE HEPÁTICA - GRAU II.....	38
FIGURA 7 - ESTEATOSE HEPÁTICA - GRAU III	39
FIGURA 8 - ESTEATO-HEPATITE.....	39
FIGURA 9 – FIBROSE.....	40

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - CORRELAÇÕES ENTRE EH-US E NÍVEIS DE COLESTEROL TOTAL E TRIGLICERÍDEOS.....	47
GRÁFICO 2 - CORRELAÇÕES ENTRE EH-HIS E NÍVEIS DE COLESTEROL TOTAL E TRIGLICERÍDEOS.....	48
GRÁFICO 3 - CORRELAÇÃO ENTRE EH-US X EH-HIS49.....	49

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	CLASSIFICAÇÃO DA OBESIDADE RECOMENDADA PELA OMS POR GRAUS PROGRESSIVAMENTE MAIORES DE MORBIMORTALIDADE UTILIZANDO O IMC	21
TABELA 2	CAUSAS DE ESTEATOSE MACROVESICULAR E MICROVESICULAR.....	26
TABELA 3	CAUSAS DE NASH.....	29
TABELA 4	CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE PACIENTES ESTUDADO- IDADE, PESO, ALTURA E IMC (MÉDIA, DESVIO PADRÃO, ERRO PADRÃO, VALORES MÍNIMO E MAXIMO.....	42
TABELA 5	CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE PACIENTES ESTUDADO VALORES DE GLICEMIA, COLESTEROL TOTAL, TRIGLICERÍDEOS, HDL COLESTEROL E INSULINA (MÉDIA DESVIO PADRÃO, ERRO PADRÃO, VALORES MÍNIMO E MÁXIMO.....	43
TABELA 6	CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE PACIENTES ESTUDADO VALORES INDIVIDUAIS DE GLICEMIA, INSULINA, HOMA-IR, COLESTEROL TOTAL, TRIGLICERÍDEOS, HDL- COLESTEROL.....	43
TABELA 7	CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE PACIENTES ESTUDADO – VALORES INDIVIDUAIS DE AST, ALT, FA E γ -GT.....	44
TABELA 8	NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA DAS CORRELAÇÕES ENTRE COL ESTEROL TOTAL E TRIGLICERÍDEOS E OS PARÂMETROS, IMC, HAS.....	45
TABELA 9	NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA DAS CORRELAÇÕES ENTRE COLESTEROL TOTAL, TRIGLICERÍDEOS E OS PARÂMETROS EH-US, EH-HIS, ESTEATO-HEPATITE, FIBROSE, ALT, AST E γ -GT.....	45
TABELA 10	RESULTADOS DOS ESTUDOS ULTRA-SONOGRÁFICOS E HISTOLÓGICOS DOS 30 PACIENTES.....	46

TABELA 11	PREVALÊNCIA DE ESTEATOSE PELA HISTOLOGIA E ESTEATOSE PELA ULTRA-SONOGRAFIA.....	46
TABELA 12	PREVALÊNCIA DE PACIENTES COM ESTEATO-HEPATITE PELA HISTOLOGIA.....	47
TABELA 13	PREVALÊNCIA DE PACIENTES COM FIBROSE PELA HISTOLOGIA.....	47
TABELA 14	CORRELAÇÃO ENTRE EH-US E EH-HIS E OS PARÂMETROS IMC,HAS, COLESTEROL TOTAL, TRIGLICERÍDEOS, DIABETE, INSULINA, HOMA-IR E γ -GT.....	48
TABELA 15	NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA ENTRE OS PARÂMETROS EH-US, EH-HIS, ESTEATO-HEPATITE E FIBROSE COM HAS, NÍVEIS DE COL.TOTAL, TRIG, INSULINA, HOMA-IR, γ -GT E FIBROSE.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

ALT	Concentração plasmática de alanine aminotransferase em -unidades por litro
AMA	Antimitochondrial antibody (anticorpo-antimitocôndria)
AML	Smooth-muscle antibody (anticorpo anti-músculo liso)
ANA	Antinuclear antibody (anticorpo anti-núcleo)
Anti-HBC	Antibody to hepatitis core antigen (anticorpo contra o antígeno core do vírus B)
Anti-HBs	Antibody to hepatitis B surface antigen (anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus B)
Anti-LKM1	Antibody to liver/kidney microsome antigen (anticorpo anti-microsoma de fígado/rim)
Anti-HCV	Antibody to hepatitis C virus (anticorpo contra o vírus da Hepatite
CAST	Concentração plasmática de aspartato aminotransferase em unidades por litro
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio padrão
FA	Concentração plasmática de fosfatase alcalina em unidades por litro
Fes	Concentração plasmática de ferro em microgramas por decilitro
γ-GT	Concentração plasmática de gama-glutamil- transpeptidase em unidades por litro
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbsAg	Hepatitis B surface antigen (antígeno de superfície do vírus da Hepatite B)
HDL	Concentração plasmática de lipoproteínas de alta densidade, em miligramas por decilitro HE - Hematoxilina e eosina
HNE	4-hydroxynonenal
HOMA-IR	Homeostasis model assessment
IMC	Índice de massa corporal, em quilogramas por metro quadrado
LDL	Concentração plasmática de lipoproteínas de baixa densidade, em miligramas por decilitro
MDA	Malondialdehyde

NAFLD	Nonalcoholic fatty liver disease (doença hepática gordurosa de origem não alcoólica)
NASH	Nonalcoholic steatohepatitis (esteato-hepatite não-alcoólica)
PAd	Pressão arterial diastólica, em milímetros de mercúrio
PAs	Pressão arterial sistólica, em milímetros de mercúrio
PAS	Ácido periódico de Schiff
RI	Resistência a Insulina
TNF-alfa	Tumor necrosis fator alfa (fator de necrose tumoral alfa)
TGF-be	Transforming growth fator Beta (fator de crescimento tumoral Beta)
TSH	Thyroid-stimulating hormone (hormônio estimulador da tireóide, tireotrofina)
US	Ultra-sonografia

LISTA DE ABREVIATURAS

n	-número de indivíduos
mg	-miligramas
μ	-micrograma μm micrômetro
p.	-página
sp	-espécie
spp	-espécies

LISTA DE SÍMBOLOS

°C	-	graus Celsius
μ	-	micra
®	-	marca registrada
@	-	arroba
%	-	percentage

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
1.1	JUSTIFICATIVA	22
1.2	OBJETIVOS	24
2	REVISÃO DE LITERATURA	25
2.1	ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS DO FÍGADO NA OBESIDADE.....	25
2.2	DOENÇA HEPÁTICA GORDUOSA DE ORIGEM NÃO ALCCÓLICA (NAFLD) E ESTEATO- HEPATITE NÃO – ALCOÓLICA (NASH)	27
2.3	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA NAFLD E ALTERAÇÕES LABORATORIAIS 28	
2.4	PATOGÊNESE DA NALFD E NASH.....	29
2.5	ULTRA – SONOGRAFIA DO FÍGADO.....	31
3	MATERIAL E MÉTODOS	32
3.1	ANTROPOMETRIA	33
3.2	EXAMES LABORATORIAIS.....	33
3.3	ULTRA-SONOGRAFIA.....	35
3.4	BIÓPSIA HEPÁTICA	37
3.5	DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS	41
3.6	ANÁLISES ESTATÍSTICA.....	41
4	RESULTADOS.....	42
5	DISCUSSÃO	50
6	CONCLUSÃO	58
	REFERÊNCIAS	59
	APENDICE 1.....	65
	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	65
	ANEXO 1	66
	APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	66

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença complexa, multifatorial, que se desenvolve a partir da interação de fatores genéticos, metabólicos, sociais, comportamentais e culturais (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2000). A prevalência da obesidade vem aumentando em todo o mundo, de forma alarmante e por isso ela vem sendo considerada epidêmica. Estima-se que cerca de 250 milhões de pessoas são obesas, o que perfaz o equivalente a 7% da população adulta mundial (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998).

A prevalência da obesidade aumentou cerca de 10- 14% na maioria dos países europeus nos últimos dez anos (KOLOTKIN & METER & WILLIAMS, 2001). Nos Estados Unidos considera-se que um terço da população é obesa, e aproximadamente 5 milhões de pessoas apresentam obesidade grave, o que representa 1% da população total americana (KUCZMARSKI *et al.*, 1994).

No Brasil, houve um aumento de 53% na prevalência de sobrepeso e obesidade comparando-se os censos de 74/75 com o senso de 1989. Atualmente 40% das mulheres e 27% dos homens apresentam sobrepeso (COUTINHO *et al.*, 1999) e 13,3% das mulheres e 5,9% dos homens apresentam obesidade (MONTEIRO, 1998). Existe uma tendência clara de aumento no número de pessoas obesas no Brasil, em ambos os sexos, com crescimento nitidamente maior no nordeste, em todas as classes sociais, e, no sudeste entre as classes economicamente menos favorecidas (MONTEIRO & CONDE, 1999).

O parâmetro clínico de definição da obesidade mais utilizado em estudos epidemiológicos tem sido o índice de massa corporal (IMC), sendo que a Organização Mundial de Saúde preconiza este índice como padrão para mensuração de sobrepeso e obesidade e recomenda a classificação apresentada na tabela 1 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998).

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO DA OBESIDADE RECOMENDADA PELA OMS POR GRAUS PROGRESSIVAMENTE MAIORES DE MORBIMORTALIDADE UTILIZANDO O IMC			
IMC (Kg/m ²)	DENOMINAÇÃO	GRAU DE OBESIDADE	RISCO DE COMPLICAÇÕES
18.5-24,9	Peso saudável	0	0
25-29,9	Pré-obeso	I	Baixo
30-39,9	Obeso	II	Moderado a alto
≥40	Obeso grave	III	Altíssimo

Os riscos associados à obesidade incluem doenças cardiovasculares, dislipidemias, diabetes mellitus (DM) do tipo 2, litíase biliar, aumento na prevalência e mortalidade por certos tipos de neoplasias, além de dificuldades socioeconômicas e psicossociais (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT STATEMENT, 1991).

Dentre as complicações sistêmicas descritas nos pacientes obesos, encontram-se também as complicações hepáticas. A doença hepática gordurosa de origem não alcoólica (*nonalcoholic fatty liver disease* - *NAFLD*) é considerada atualmente como a doença hepática mais comum nos Estados Unidos, com uma prevalência de aproximadamente 5% na população geral e 25 a 75% em pacientes com obesidade e DM do tipo 2 (McCULLOUGH, 2002).

Dentro do espectro que abrange a *NAFLD*, estão a esteatose simples, que pode ser diagnosticada em dois terços da população obesa, independentemente da presença de DM e em mais de 90% dos pacientes com obesidade grave (SILVERMAN *et al.*, 1990), e a esteato-hepatite não alcoólica (*nonalcoholic steatohepatitis* - *NASH*), que acomete cerca de 19% dos obesos e 50% dos pacientes com obesidade grave (SILVERMAN *et al.*, 1990; WANLESS & LENTZ, 1990). Estima-se que aproximadamente 50% dos pacientes com *NASH* irão evoluir para fibrose hepática, 15% para cirrose e 3 % para falência e transplante do órgão (SHETH & GORDON & CHOPRA, 1997).

A esteatose hepática é clinicamente silenciosa e a importância do diagnóstico precoce reside no fato de que, em obesos, ela pode evoluir para esteato-hepatite, fibrose e cirrose, especialmente nos indivíduos com dois ou mais dos seguintes fatores de risco: DM do tipo 2, dislipidemia, uso de drogas hepatotóxicas e hepatite viral (WANLESS & LENTZ, 1990). Assim, é importante incluir na avaliação do paciente obeso os testes de bioquímica hepática, a ultrasonografia e indicar a biópsia do fígado quando há suspeita de doença hepática (ARAÚJO *et al.*, 1998).

1.1 JUSTIFICATIVA

A obesidade é uma epidemia mundial e a doença hepática gordurosa, por consequência cada vez mais prevalente. Indivíduos com obesidade grave que se submetem a cirurgia bariátrica e apresentam alterações metabólicas podem

desenvolver doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) que pode se apresentar na forma de esteatose, esteato-hepatite e diversos graus de fibrose.

A justificativa do presente estudo é o de avaliar a prevalência de esteatose, pela ultra-sonografia numa população de pacientes que se submetem ao procedimento de cirurgia bariátrica, e correlacionar os diversos graus com parâmetros laboratoriais e a presença de comorbidades como diabetes.

Também de estabelecer pela biópsia hepática intra-operatória a prevalência de esteatose, esteato-hepatite e fibrose e correlacionar os graus de esteatose pelos métodos de ultra-sonografia e biópsia hepática intra-operatória. Verificar se há correlação entre os métodos de avaliação da esteatose pela ultra-sonografia e histologia, desta forma tentando estabelecer se a ultra-sonografia poderia ser utilizada no seguimento destes pacientes após a cirurgia. E por fim chamar a atenção para a doença hepática não alcoólica (DHGNA, uma vez que a presença de gordura no fígado aumenta o risco de doenças cardíacas e vasculares em quase duas vezes e que o processo de esteatose pode evoluir para diversos graus de inflamação, hepatite gordurosa, cirrose e suas consequências como câncer de fígado e transplante hepático.

1.2 OBJETIVOS

Avaliar, em pacientes com obesidade grave:

- 1) A presença de esteatose hepática pela ultra-sonografia pré-operatória, correlacionando os graus de esteatose com parâmetros clínico-laboratoriais;
- 2) As alterações hepáticas sob o ponto de vista histológico, correlacionando-as com parâmetros clínico-laboratoriais; e
- 3) A existência de correlação entre os graus de esteatose evidenciados pela ultra-sonografia e os parâmetros histológicos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS DO FÍGADO NA OBESIDADE

O estudo das alterações estruturais e funcionais do fígado de pacientes com obesidade grave iniciou a partir da constatação dessas alterações em 60 a 100% dos pacientes que se submetiam a cirurgia de *bypass* gastrointestinal para tratamento da obesidade e da presença frequente de esteatose hepática na maior parte das biópsias obtidas durante a cirurgia (GALAMBOS *et al.*, 1978).

A esteatose é frequentemente resultado de agressões crônicas sobre o fígado como excesso de ingestão de álcool, toxinas, drogas e doenças como obesidade, DM do tipo 2 e doenças debilitantes como caquexia (DAY & JAMES, 1998).

O acúmulo de lipídeos apresenta distribuição variável, dependendo da etiologia e da duração da esteatose, podendo ser macrovesicular ou microvesicular. Na esteatose macrovesicular, os hepatócitos apresentam no seu interior um único vacúolo de gordura, de tamanho médio, que desloca o núcleo e o citoplasma do hepatócito para a periferia (MEZEY, 1999). As possíveis causas de esteatose macrovesicular estão descritas na tabela 2. A esteatose hepática associada a obesidade é caracteristicamente macrovesicular e de graus variados, apresentando-se de forma difusa e ocasionalmente com localização centrolobular. Reação inflamatória leve pode estar associada, podendo ser linfocítica, neutrofílica ou mista (REID, 2001). Esse tipo de esteatose associa-se a distúrbios no metabolismo hepático dos lipídeos de evolução mais lenta e foi considerada, até bem pouco tempo, como uma condição benigna (SHERLOCK, 1995).

Atualmente a esteatose macrovesicular, independentemente da causa (etiologia alcoólica ou não-alcoólica), é vista como uma condição que pode evoluir para outras alterações hepáticas como esteato-hepatite, fibrose e cirrose (BACON *et al.*, 1994; TELI *et al.*, 1995; DAY & JAMES 1998). A esteatose microvesicular geralmente associa-se a alterações mais graves que a esteatose macrovesicular. Os hepatócitos com esteatose microvesicular apresentam um núcleo central, cercado por pequenos vacúolos de gordura, que o circundam sem deslocá-lo. Este tipo de esteatose é uma condição caracteristicamente aguda, com pior prognóstico e

possibilidade de evolução para insuficiência hepática e óbito (SHERLOCK, 1981; BURT et al., 1998).

As possíveis causas de esteatose microvesicular estão descritas na tabela 2.

TABELA 2 - CAUSAS DE ESTEATOSE MACROVESICULAR E MICROVESICULAR	
ESTEATOSE MACROVESICULAR	ESTEATOSE MICROVESICULAR
Drogas/toxinas: álcool, corticosteróides, bleomicina, methotrexate, warfarina, fósforo, zidovudina. Doenças metabólicas herdadas: galactosemia, intolerância hereditária à frutose, tirosinemia, homocistinúria, doença de Refsum's, síndrome de Shwachman, abetalipoproteinemia familiar, deficiência da translocação carnitina-acylcarnitina. Outras desordens: diabetes melito, <i>bypass</i> jejunoileal, desnutrição proteico-calórica, nutrição parenteral total, doença inflamatória intestinal, caqueixa e anemia severa, dislipidemias, infecção pelo vírus da hepatite C, panhipopituitarismo, esteatose hepática aguda da gestação, síndrome de Reye.	Drogas: salicilatos, valproato de sódio, tetraciclina, cetoprofeno, amineptina, didanosina, fialuridina, toxicidade aguda pelo ferro, aflatoxinas, doença do vômito jamaicano, múltiplas picadas de vespa, degeneração alcoólica espumosa, desordem herdada no ciclo da uréia, desordem herdada no metabolismo dos ácidos graxos, citopatias mitocondriais, doença de Wolman, doença do acúmulo de ésteres de colesterol, hepatite D em índios de Amazônia, toxinas do <i>Racillius cereus</i> .

FONTE: BURT et al., 1998

O questionamento atual em relação à esteatose é quanto ao seu papel no agravamento das lesões hepáticas. A primeira evidência indireta do papel da esteatose na patogênese de doenças hepáticas mais avançadas provem de estudos que avaliaram a história natural da doença hepática alcoólica. Estudos prospectivos em homens com esteatose relacionada ao consumo de álcool, demonstraram que a gravidade de esteatose hepática na biópsia inicial foi um fator preditivo do desenvolvimento de cirrose, evidenciada numa segunda biópsia realizada após dez anos, independentemente do nível de ingestão de álcool. (DAY & JAMES, 1998).

Demonstrando a importância da esteatose como causa isolada de hepatopatia grave, Calwell (1999) descreveu que 47% dos pacientes com cirrose previamente diagnosticada como criptogênica, quando revisados, apresentavam obesidade como a única possibilidade para justificar a doença hepática. Powell (1990) também valoriza a *NASH* como causa de hepatopatia criptogênica, ao avaliar quarenta e dois pacientes submetidos à biópsia hepática. Todos eram obesos, com exceção de 2 pacientes com lipodistrofia. Fibrose em estágio variado sem cirrose foi descrita em 42,9% e 7% dos pacientes que apresentavam cirrose ou fibrose intensa.

Outro aspecto é o fato de existir correlação entre outras alterações histológicas como esteato-hepatite e fibrose com a gravidade da esteatose, apesar desta correlação não provar que a gordura é a causa do desenvolvimento de doença hepática mais avançada. Acredita-se que nas formas de fígado gorduroso, mecanismos comuns são responsáveis tanto pela esteatose quanto pela esteato-

hepatite e fibrose, sendo que a esteatose acaba agindo como um marcador da intensidade do estímulo (WANLESS & LENTZ, 1990).

Existem também relatos de associação entre a presença de necroinflamação (esteato-hepatite) com fibrose. Estudos que avaliam *NASH* ressaltam o papel da esteato-hepatite na resposta fibrogênica (JAMES & DAY, 1999) onde pacientes sem esta alteração em uma biópsia hepática inicial, não apresentaram evolução para fibrose septal num período de acompanhamento de 15 anos (RATZIU et al., 2000).

Outras causas de fibrose hepática como consumo de álcool e hepatite C, são agravadas pela obesidade, mostrando que o excesso de peso é um fator de risco independente da lesão hepática e pode contribuir para o desenvolvimento de fibrose isoladamente ou sem associação com outras doenças (NAVEAU et al., 1997; HOURIGAN et al., 1999).

A identificação de alterações metabólicas em associação com doença hepática é de grande importância, uma vez que nesta população de pacientes, um rigor maior no manejo destas alterações pode impedir a progressão da lesão hepática para graus mais elevados até a fibrose. Portanto é fundamental corrigir os fatores de risco que agravam a fibrose, entre eles excesso de peso, hipertrigliceridemia e o DM (RATZIU, et al., 2000). Não existe ainda qualquer terapia específica para o tratamento de fibrose/cirrose dos pacientes com excesso de peso, mas a identificação destas alterações é importante, uma vez que pacientes com *NASH* e fibrose apresentam aumento na mortalidade por doença hepática comparativamente aos pacientes que apresentam apenas esteatose. Pacientes com cirrose e obesidade necessitam de tratamento direcionado e acompanhamento, pois, como a maioria destes é assintomática, o diagnóstico pode ser feito tardiamente se a biópsia não for indicada (MATTEONI et al., 1999).

2.2 DOENÇA HEPÁTICA GORDUOSA DE ORIGEM NÃO ALCOÓLICA (NAFLD) E ESTEATO- HEPATITE NÃO – ALCOÓLICA (NASH)

O espectro da *NAFLD* é amplo, abrangendo desde simples acúmulo de gordura nos hepatócitos (esteatose), sem evidência bioquímica ou histológica e inflamação ou de fibrose, até o acúmulo de gordura associado à atividade necroinflamatória (*NASH*), fibrose hepática ou cirrose. Em obesos, sua prevalência chega a ser de 57,5% a 74% (LUYCKX et al., 1998; BELLENTANI et al., 2000), e,

entre os pacientes com obesidade grave, a esteatose pode ser encontrada em mais de 90% dos casos e a esteato-hepatite em 50% dos casos (SILVERMAN *et al.*, 1990). Em doadores de sangue, observou-se a frequente associação de exames de bioquímica hepática alterados com a presença de esteatose. Esta também é responsável por elevações assintomáticas nos níveis das aminotransferases em mais de 90% dos pacientes em que outras doenças hepáticas foram afastadas (DANIEL *et al.*, 1999). Em 1980 Ludwig *et al.* propuseram o termo *NASH* para esta entidade que ocorre na ausência de ingestão significativa de álcool, mas que é muito semelhante histologicamente à hepatite alcoólica. Outros termos foram propostos, como hepatite pseudoalcoólica, hepatite semelhante ao álcool, esteato-hepatite, esteatonecrose e hepatite diabética, mas o termo *NASH* se estabeleceu. Os relatos sobre esta doença vêm crescendo nos últimos anos, sendo atualmente considerada uma entidade clínica distinta de outras alterações hepáticas (LUDWIG *et al.*, 1980; POWELL *et al.*, 1990; DIEHL *et al.*, 1999; RAMRAKHARI & BACON, 2000). *NASH* representa um estágio da *NAFLD*, e é definida histologicamente pela presença de esteatose associada à atividade necroinflamatória, principalmente de distribuição lobular (ANGULO & LINDOR, 2001).

2.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA NAFLD E ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

A maior parte dos pacientes com *NAFLD* é assintomática, podendo haver sintomas como fadiga e desconforto no quadrante superior do abdômen à direita e, no exame físico, hepatomegalia pode estar presente (MEZEY, 1999). Na vigência de doença hepática mais avançada, ocorrem icterícia, dor abdominal, náuseas, vômito e hepatomegalia com fígado amolecido à palpação (ANGULO, 2002).

Elevações discretas nos níveis das aminotransferases, fosfatase, alcalina (FA) e gama-glutamilttransferase (γ -GT) podem ser detectadas em exames de rotina. Os níveis das aminotransferases estão normais ou apresentam-se elevados até quatro vezes o limite superior da normalidade (DIEHL *et al.*, 1998; PRATT & KAPLAN, 2000). Neste caso geralmente os níveis de alanina-aminotransferase (ALT) são maiores que os níveis aspartato-aminotransferase (AST) (PRATT & KAPALN, 2000). Com frequência apenas um teste de bioquímica hepática encontra-se alterado, como elevação nos níveis de FA ou γ -GT e, menos frequentemente, de

bilirrubina direta e redução nos níveis de albumina (MEZEY, 1999). O diagnóstico de *NASH* só é confirmado pela biópsia hepática, mesmo que haja forte suspeita clínica e laboratorial. A biópsia determina ainda os graus da esteatose, esteato-hepatite e fibrose (NEUSCHWANDER-TETRI & BACON, 1996; SHETH et al., 1997; BRUNT, 2001). Apesar da história natural da *NAFLD* não estar ainda bem definida, o prognóstico parece ter relação com a gravidade da lesão histológica. Muitos pacientes apresentam uma evolução benigna, e outros progridem para cirrose e suas complicações. Pacientes apenas com esteatose na biópsia têm melhor evolução, enquanto a presença de esteato-hepatite e estágios mais avançados de fibrose estão associados a um pior prognóstico. A contribuição do álcool ou do DM para a lesão hepática em pacientes com obesidade grave não pode ser verificada morfolologicamente (BRUNT, 2001), sendo a correlação clínico-patológica fundamental para se determinar a causa da lesão (BURT et al., 1998). Quando é confirmada a suspeita de *NASH*, torna-se fundamental determinar o diagnóstico etiológico, bem como o controle e monitoramento deste fator (REID, 2001). Existem várias causas de *NASH*, sendo a obesidade a condição mais frequentemente associada, correspondendo de 69% a 100% dos casos (**LUDWIG et al.**, 1980; ITOH et al., 1987; DIEHL et al., 1988; LEE, 1989; POWELL et al., 1990) (tabela 3).

TABELA 3 - CAUSAS DE NASH

TABELA 3 – CAUSAS DE NASM	
Diabete melito	Drogas: terapia com glicocorticóides, maleato de perhexileno, amiodarona nifedipina, tamoxifeno.
Obesidade grave	
<i>Bypass</i> jejunoileal	
Ressecção intestinal	
Nutrição parenteral total	
Lipodistrofia	
Diverticulose do intestino delgado	
FONTE: BURT <i>et al.</i> , 1998	

2.4 PATOGÊNESE DA NALFD E NASH

A patogênese da *NALFD* e *NASH* ainda é pouco compreendida, e não está definido porque alguns pacientes apresentam apenas esteatose, enquanto outros progridem para esteato-hepatite e doença hepática mais grave. Diferenças na distribuição da gordura corporal dos pacientes ou nos sistemas antioxidantes a nível hepático, além da predisposição genética, parecem ser os fatores que explicariam esta progressão (ÂNGULO, 2002). O acúmulo de lipídeos dentro dos hepatócitos,

principalmente na forma de triglicerídeos é um pré-requisito para o desenvolvimento da *NALFD*. A anormalidade metabólica primária que leva ao acúmulo de lipídeos não é bem compreendida, mas acredita-se que ocorram alterações nas vias de captação, síntese, degradação e secreção de lipídeos hepáticos resultantes de resistência á ação da insulina (RI). A RI parece ter um papel fundamental no desenvolvimento da *NALFD* promovendo o acúmulo de gordura nos hepatócitos através de dois mecanismos, lipólise e hiperinsulinemia (MARCHESINI et al., 1999). A lipólise promove um aumento na concentração de ácidos graxos livres circulantes, devido a uma perda da sensibilidade à insulina nos adipócitos (FONG et al., 2000). O fluxo aumentado de ácidos graxos no fígado causa um estado de estresse oxidativo, que parece ser responsável em grande parte pela progressão da esteatose para esteato-hepatite e fibrose. Espécies oxigênio-reativa são ativadas na mitocôndria do hepatócito e funcionam como gatilho responsável pela evolução das lesões hepáticas através de três mecanismos principais: peroxidação lipídica, indução de citocinas e indução de ligantes Fas. Além disto, o aumento no fluxo de ácidos graxos no fígado leva a uma sobrecarga na β -oxidação mitocondrial, promovendo também o acúmulo de ácidos graxos nos hepatócitos, que agem ativando os lipoxigenases mitocondriais do citocromo P- 450 2E1 e 4A (WELTMAN, 1998). Esta ativação enzimática leva a produção de radicais livres, induzindo à peroxidação lipídica da membrana do hepatócito o que causa morte celular e liberação de *malondialdehyde* (MDA) E *4-hydroxynonenal* (HNE). Estas duas substâncias também causam morte celular e ativação de células estreladas que promovem síntese de colágeno. O HNE apresenta ainda atividade quimiotática para neutrófilos, promovendo inflamação tissular. Espécies oxigênio-reativas também induzem a formação de citocinas, TNF- α , TGF- β e interleucina 8 que atuam no processo inflamatório como fatores quimiotáticos para neutrófilos, promovendo a morte do hepatócito e ativação da síntese de colágeno pelas células estreladas. As espécies oxigênio-reativas também promovem a expressão de ligantes Fas, que são expressos normalmente na membrana do hepatócito. O ligante Fas de um hepatócito interage com o ligante Fas do outro hepatócito, causando morte fracionada. A hiperinsulinemia resultante da RI também aumenta a síntese de ácidos graxos nos próprios hepatócitos, através de aumento na glicólise, favorecendo o acúmulo de triglicerídeos, através de redução na produção da apolipoproteína B-100 (ÂNGULO, 2002).

2.5 ULTRA – SONOGRAFIA DO FÍGADO

A ultra-sonografia (US) é um método diagnóstico que se baseia na reflexão do som. O aparelho é composto de uma fonte vibrante produtora de sons (com frequência entre 1 e 15 MHz) e de um mecanismo de detecção e processamento das ondas sonoras refletidas. Os sons são produzidos por estimulação elétrica de cristais e são refletidos pelas diversas estruturas do corpo humano. Quando os ecos chegam ao transdutor são transformados em impulsos elétricos, enviados a um amplificador e demonstrados no monitor com intensidade proporcional à sua energia, podendo ser apresentados em diferentes formas.

O modo B (brilho) é a forma onde o eco é visualizado como um ponto luminoso na tela, com brilho proporcional à sua intensidade de reflexão. Os equipamentos do tipo B são utilizados para investigação de doenças abdominais. O fígado é examinado utilizando transdutores de 2,0 a 5,0MHz, preferencialmente setorial ou convexo, pela estratégica localização topográfica hepática que requer estudos intercostal e subcostal. O fígado é um órgão que permite análise sonográfica através dos cortes subcostais e intercostais em todas as direções, desde que o transdutor seja orientado no sentido cranial, caudal, longitudinal, transversal e oblíquo (RESENDE, 1996).

A ultra-sonografia, método de eleição na investigação inicial de qualquer suspeita de doença hepática, permite a análise da presença de esteatose, através da comparação com os parênquimas do rim e pâncreas. Normalmente, a ecogenicidade do fígado é igual ou excede discretamente a do córtex renal e o fígado é menos ecogênico que o pâncreas, sendo que, na presença de doença hepática, estas relações costumam se alterar (ZWIEBEL, 1995). Se a textura do fígado for acentuadamente hiperecogênica em relação à cortical renal, num corte ao longo do maior eixo longitudinal do rim direito, o sinal é positivo para esteatose (VEZOZZO & ROCHA & CERRI, 1996).

A esteatose apresenta-se de forma focal ou difusa, sendo a forma difusa a mais encontrada. A característica ultra-sonográfica mais evidente do fígado esteatótico é o aumento difuso na ecogenicidade do seu parênquima, característica esta chamada de “fígado brilhante”. A formação de glóbulos intra-hepáticos de gordura aumenta a ecogenicidade do fígado porque o limite de separação entre estes glóbulos de gordura e a água intracelular é altamente refletivo. Outra

característica observada no comprometimento difuso é a atenuação do feixe sonoro. Quanto maior a ecogenicidade do fígado, maior a atenuação do feixe e maior a dificuldade em penetrar o fígado com o ultra-som (ZWIEBEL, 1995).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados trinta pacientes com diagnóstico de obesidade grave, que se submeteram à cirurgia bariátrica no período de fevereiro de 1999 a junho de 2000 no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Para indicação cirúrgica e inclusão no estudo, observou-se os critérios de seleção preconizados pelo consenso de 1991 do NIH (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE STATEMENT: GASTROINTESTINAL SURGERY FOR SEVERITY OBESITY, 1991):

- 1) Pacientes com IMC acima de 40kg/m² ou acima de 35kg/m² quando portadores de complicações graves da obesidade;
- 2) Pacientes que, após julgamento especializado, apresentam baixa probabilidade de sucesso com métodos conservadores de emagrecimento bem conduzidos;
- 3) Pacientes bem informados e motivados, com risco cirúrgico aceitável. Vinte e oito pacientes foram submetidos à gastroplastia vertical com bandagem e derivação gástrica em Y de Roux (CAPELLA, 1996); dois pacientes foram submetidos à derivação biliopancreática associada à gastrectomia parcial (SCOPINARO *et al.*, 1998). Dois pacientes que previamente haviam sido submetidos à gastroplastia vertical com bandagem (MASON, 1982) foram reoperados por apresentarem deiscência do septo vertical de sutura mecânica. A transformação para cirurgia de Capella foi realizada em um dos pacientes e, para cirurgia de Scopinaro, no outro.

3.1 ANTROPOMETRIA

Todos os 30 pacientes tiveram seus dados de história e exame clínico obtidos no período pré-operatório por um único examinador. Foram especialmente questionados dados da história do paciente referentes ao consumo de álcool e/ou drogas ilícitas, e drogas medicamentosas. Em relação ao consumo de álcool, foram considerados os relatos dos pacientes em mais de uma consulta e informações da família.

As medidas de pressão arterial sistólicas (PAs) e diastólica (PAD) foram realizadas com os pacientes na posição sentada, com prévia medida do perímetro do braço e correção dos valores quando necessário, de acordo com as tabelas apropriadas. Com os pacientes em roupas leves, sem sapatos e em pé, foram realizadas as medidas antropométricas: pesagem corporal em balança marca Filizola com aproximação de 0,01 kg; determinação da altura pelo estadiômetro da própria balança Filizola, com precisão de 0,5cm.

As medidas obtidas para peso e estatura foram usadas para cálculo do IMC, de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{PESO (kg)}}{\text{ESTATURA (m)} \times \text{ESTATURA (m)}}$$

3.2 EXAMES LABORATORIAIS

Os exames foram realizados pelo laboratório central do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, sendo as amostras obtidas após 12 horas de jejum.

No laboratório de bioquímica, através do aparelho automatizado da marca Mega – Bayer ®, utilizando os kits do laboratório Merck ®, foram realizadas as seguintes dosagens:

-glicemia, colesterol total, triglicerídeos e HDL, creatinina sérica, sódio, potássio, albumina, γ -GT, FA, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), ferro sérico (Fes) e bilirrubinas totais e frações:

No laboratório de hematologia, foram realizados os seguintes exames:

-TAP e KPTT, utilizando o método automatizado através do aparelho da marca ACL 300 ®, com reagente da marca IL ®, com índice de sensibilidade (ISI) de 1,5.

-Hemograma completo, utilizando o sistema hematológico automatizado COULTER STKS ®

No laboratório de sorologia, foram realizados os seguintes exames:

-dosagens dos marcadores sorológicos HBsAg, anti-HBc total, anti-HBs e anti-HCV, (kit comercial da Abbot – AXSYM SYSTEM ®), utilizando o método de enzimoimunoensaio por micropartículas.

No laboratório de Imunologia, foram dosados os auto – anticorpos:

- anticorpos anti – músculos liso (AML), anti-mitocôndria (AMA), anti – microssoma de fígado/rim do tipo 1 (anti – LKM 1) e anti-núcleo (ANA).

Todas as amostras para a pesquisa dos auto-anticorpos foram submetidas à reação de Imunofluorescência Indireta; para a determinação do AML, utilizou-se como substrato estômago de rato; para a determinação de AMA, utilizou-se como substrato de rim de rato; para a determinação de anti – LKM 1, utilizou – se rim e fígado de rato, e para determinação de ANA, fígado de rato.

O serviço de Medicina Nuclear realizou os seguintes exames:

- dosagem de Insulina (kit comercial da Abbott-AXSYM SYSTEM ®); e
-TSH (kit comercial da Abbott-AXSYM SYSTEM ®), utilizando o método de enzimoimunoensaio por micropartículas.

Os seguintes exames foram realizados pelo LABAC (laboratório externo):

-dosagem de α – 1 antitripsina e ceruloplasmina, utilizando-se o método de nefelometria.

A resistência insulínica foi estimada pelo método *Homeostasis model assesment (HOMA - IR)*, utilizando-se a seguinte equação (MATTHEWS *et al.*, 1985)

$$\text{HOMA} - \text{IR} = \frac{\text{glicemia de jejum (mg/dL)} \times (\text{insulina de jejum } (\mu\text{U/ml}))}{405}$$

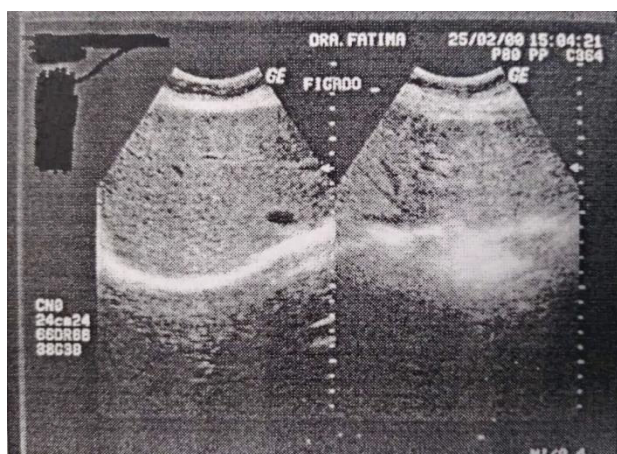
3.3 ULTRA-SONOGRAFIA

Os pacientes foram submetidos à ultra-sonografia de abdômen superior, durante a fase pré-operatória da Clínica de Diagnóstico por Imagem do Paraná (CEDIP), através do aparelho da marca General Electric, LOGIQ 400 MD, com utilização de um transdutor convexo com frequência de 2,5 a 5,0 MHz com adaptação automática. Os exames foram realizados por um único examinador, estando o paciente em decúbito dorsal na primeira parte do exame e, a seguir, em decúbito lateral esquerdo.

Adotou-se a classificação ultra-sonográfica do grau de esteatose hepática segundo SCATARIGE *et al.* (1984).

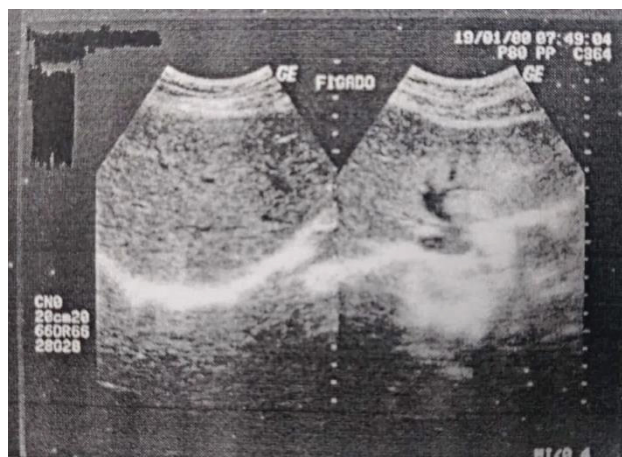
- normal: textura ultra-sonográfica normal do fígado (figura 1):

FIGURA 1 – ULTRA-SONOGRAFIA DO FÍGADO NORMAL



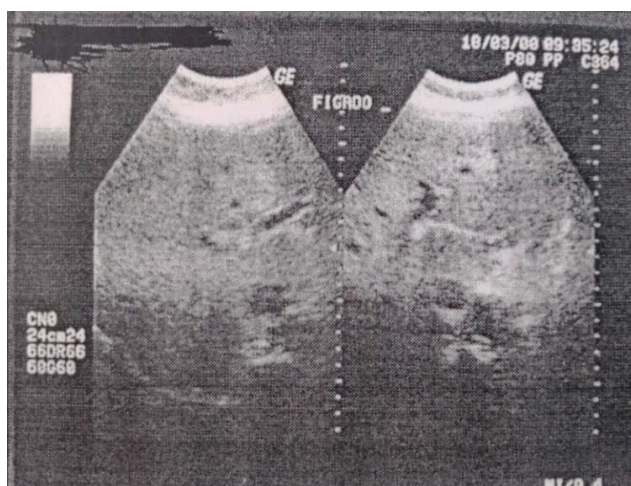
-grau I (leve): aumento difuso de finos ecos no parênquima hepático, com visualização normal do diafragma e dos bordos dos vasos intra-hepáticos (figura 2);

FIGURA 2 – ESTEATOSE HEPÁTICA LEVE – GRAU I



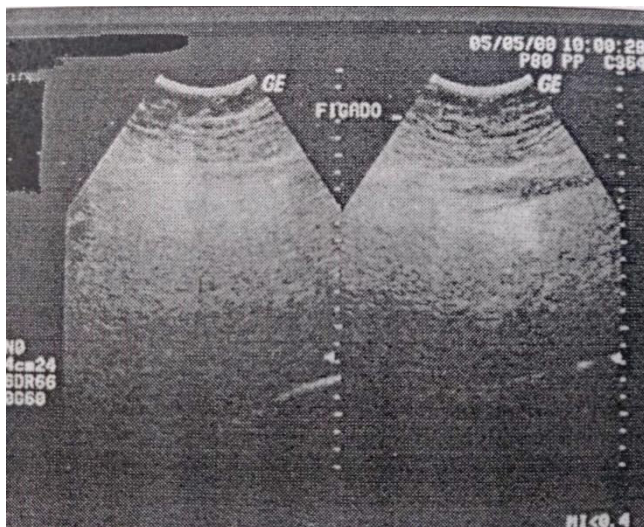
- grau II (moderada): aumento difuso e moderado de finos ecos, com leve dificuldade na visualização dos bordos dos vasos intra-hepáticos e diafragma (figura 3);

FIGURA 3 – ESTEATOSE HEPÁTICA MODERADA – GRAU II



-grau III (grave): aumento significativo dos ecos finos, com ou não visibilização dos bordos dos vasos intra-hepáticos, diafragma e porção posterior do lobo hepático direito (foto 4).

FIGURA 4 – ESTEATOSE HEPÁTICA GRAVE – GRAU III



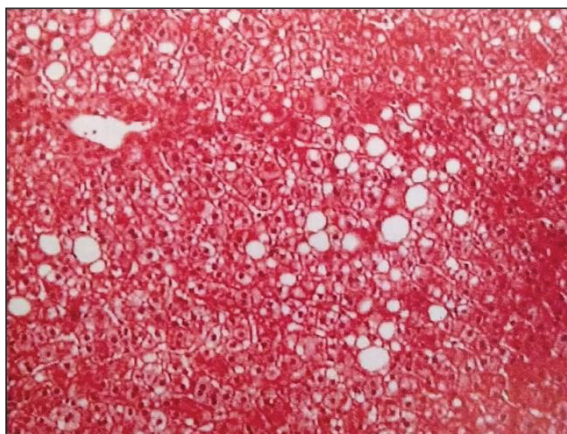
3.4 BIÓPSIA HEPÁTICA

Todos os pacientes foram submetidos à biópsia hepática durante o ato cirúrgico através da retirada de fragmento em cunha a partir do lobo hepático esquerdo, o qual foi imediatamente imerso em solução de formol a 10%. Após processamento histológico, o material foi emblocado em parafina e seccionado à espessura de 4µm. Cortes sequenciais foram realizados e corados pelas técnicas da hematoxilina e eosina (HE), tricrômico de Gomori e PAS com digestão. As secções foram analisadas microscopicamente e três parâmetros principais foram avaliados: a esteatose, de acordo com a intensidade, tipo e localização; a esteato-hepatite e sua extensão de acordo com LUYCKX *et al.* (1998); e a associação com fibrose, de acordo com o consenso nacional para a classificação das hepatites crônicas (GAYOTTO *et al.*, 2000). A esteatose foi diagnosticada quando estavam presentes no citoplasma dos hepatócitos vacúolos opticamente vazios, micro ou macrogoticulares.

Considerando-se a intensidade, o tipo e a localização no parênquima hepático, a esteatose foi dividida em:

- grau 0: ausência de esteatose;
- grau I ou leve: presença de esteatose em menos de 33% dos hepatócitos analisados (figura 5);

FIGURA 5 – ESTEATOSE HEPÁTICA – GRAU I



Tecido hepático com aproximadamente 20% dos hepatócitos com vacúolos citoplasmáticos opticamente vazios. (H&E, X100).

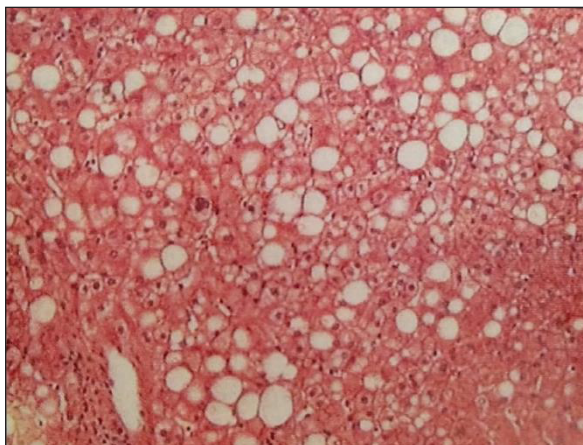
- grau II ou moderada: presença de esteatose entre 33 a 66% dos hepatócitos analisados (figura 6);

FIGURA 6 – ESTEATOSE HEPÁTICA – GRAU II



- grau III ou intensa: presença de esteatose em mais de 66% dos hepatócitos analisados (figura 7)

FIGURA 7 – ESTEATOSE – HEPÁTICA – GRAU III

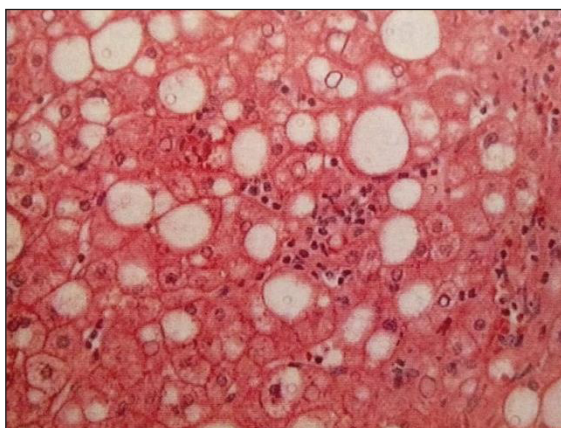


Tecido hepático com aproximadamente 60% dos hepatócitos com vacúolos citoplasmáticos opticamente vazios. (H&E, X100).

A esteato-hepatite foi determinada pela presença de hepatócitos com esteatose, isolados em pequenos grupamentos, apresentando alterações degenerativas ou mesmo necrose, circundados por neutrófilos e macrófagos.

Classificação da esteato-hepatite de acordo com a extensão (foto 8):

FIGURA 8 – ESTEATO-HEPATITE



Tecido hepático com área focal contendo linfócitos, histócitos e neutrófilos com desaparecimentos de hepatócito, caracterizando esteato-hepatite. (H&E, X100).

-esteato-hepatite leve: degeneração focal ou necrose individual de hepatócitos com acúmulo de neutrófilos;

-esteato-hepatite moderada: alterações degenerativas mais extensas e intensas, constituindo agregados mais densos e multifocais;

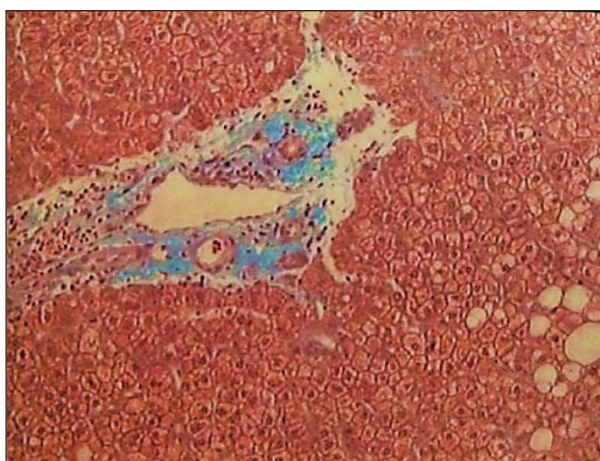
-esteato-hepatite intensa: necrose confluyente de hepatócitos com distorção arquitetural significativa.

A fibrose hepática foi identificada através da coloração tricrômica de Gomori, foram analisadas a localização e a extensão da fibrose, e a consequente distorção arquitetural. As alterações foram classificadas em estádios:

- estágio 0: ausência de fibrose;

-estádio I: alargamento fibroso em espaços-porta, sem comprometimento parenquimatoso (figura 9):

FIGURA 9 – FIBROSE



- estágio II: fibrose presente em espaços-porta e em focos lobulares e centro-lobulares, inclusive com fibrose pericelular;

-estádio III: presença de septos incompletos de fibrose, porto-portais ou porto-centrais;

- estágio IV: cirrose com fibrose delimitando nódulos regenerativos.

3.5 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

O diagnóstico diferencial foi realizado através da história clínica, exames laboratoriais em relação às seguintes possibilidades:

- Doença hepática alcoólica
- Hepatite por droga medicamentosa
- Doença de Wilson
- Déficit de α -1 antitripsina
- Hepatites virais B e C
- Hepatite autoimune
- Hemocromatose genética
- Cirrose biliar primária
- Colangite esclerosante

3.6 ANÁLISES ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados através do programa Statistica versão 5.0.

Para verificação da existência de correlação entre as variáveis, foram construídas tabelas de contingência e calculados os coeficientes de correlação não paramétricos de Spearman. Este coeficiente é mais adequado quando os dados não possuem distribuição de probabilidade normal ou são dispostos em categorias. Para verificação da existência de diferenças significativas entre os dois grupos de pacientes, também construídas tabelas de contingência com os dados originais categorizados. A hipótese de igualdade foi testada através do teste exato de Fisher. O nível de significância empregado foi de 5%. Ressalta-se que o teste estatístico foi realizado quando o tamanho da amostra permitiu.

4 RESULTADOS

Foram estudados trinta pacientes com diagnóstico de obesidade grave, sendo vinte e cinco do sexo feminino e cinco do sexo masculino, com idade média de 40,7 anos \pm 11,21, peso médio de 133,67 kg \pm 30,33 e IMC médio de 50,93 kg/m² \pm 30,33. Entre os pacientes, doze apresentaram diagnóstico de DM, onze apresentaram hipercolesterolemia, onze tinham hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia associadas, dezenove pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, doze pacientes com doença articular e quatro pacientes com apnéia obstrutiva do sono. As características do grupo estudado estão nas tabelas 4, 5, 6 e 7.

Os níveis de triglicerídeos apresentaram correlação estatisticamente significativa com a presença de DM ($r=0,50$; $p=0,004$), com níveis de ALT ($r=0,35$; $p=0,05$), níveis de AST ($r=0,35$; $p=0,05$) e γ -GT ($r=0,40$; $p=0,025$), com a esteatose pela ultra-sonografia (EH-US) ($r=0,36$; $p=0,045$), com a esteatose hepática pela histologia (EH-HIS) ($r=0,567$; $p=0,002$) e com esteato-hepatite ($r=0,52$; $p=0,002$). Não houve correlação estatisticamente significativa entre níveis de triglicerídeos e IMC ($r=-0,20$; $p=0,271$), HAS ($r=-0,15$; $p=0,414$), insulina ($r=0,16$; $p=0,394$), *HOMA-IR* ($r=0,26$; $p=0,164$) e fibrose ($r=0,14$; $p=0,441$) (tabelas 8 e 9).

TABELA 4- CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE PACIENTES ESTUDADO - IDADE, PESO, ALTURA E IMC (MÉDIA, DESVIO PADRÃO, ERRO PADRÃO, VALORES MÍNIMO E MÁXIMO)

PARÂMETRO	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	ERRO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO
IDADE (anos)	40,7	11,21	2,05	17	61
PESO (kg)	133,67	30,33	5,54	91	252
ALTURA (m)	1,62	0,08	0,01	1,52	1,79
IMC (kg/m ²)	50,93	9,67	1,77	40,38	82,28

TABELA 5- CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE PACIENTES ESTUDADO - VALORES DE GLICEMIA, COLESTEROL TOTAL, TRIGLICERÍDEOS, HDL- COLESTEROL E INSULINA (MÉDIA, DESVIO PADRÃO, ERRO PADRÃO, VALORES MÍNIMO E MÁXIMO)

PARÂMETRO	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	ERRO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO
GLICEMIA (mg/dL)	23,79	42,61	7,78	84	204
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	33,2	62,53	11,42	135	390
TRIGLICERÍDEOS (mg/dL)	66,69	347,15	63,38	74	1650
HDL COLESTEROL (mg/dL)	7,29	10,61	1,94	28	81
INSULINA (μUI/ML)	3,1	13,15	2,4	5,9	54,3

TABELA 6 - CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE PACIENTES ESTUDADO - VALORES INDIVIDUAIS DE GLICEMIA, INSULINA, HOMA-IR, COLESTEROL TOTAL, TRIGLICERÍDEOS E HDL- COLESTEROL

Nº DE PACIENTES	GLICEMIA (mg/dL)	INSULINA (μUI/ML)	HOMA-IR	COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	TRIGLICERÍDEOS (mg/dL)	HDL- COLESTEROL (mg/dL)
1	84	7,6	1,576	244	74	58
2	202	22,7	11,32	248	225	40
3	88	8,1	1,76	221	196	49
4	110	17,4	4,72	267	228	47
5	84	31,8	6,59	181	125	41
6	78	26,0	5,01	203	191	40
7	199	22,7	11,15	215	1650	Nd
8	159	18,7	7,34	185	135	49
9	84	5,9	1,22	186	101	28
10	112	20,2	5,58	174	112	52
11	110	8,8	2,39	203	145	49
12	93	12,5	2,87	206	136	40
13	115	13,0	3,69	258	206	57
14	103	48,3	12,28	212	162	40
15	201	6,0	2,97	357	341	56
16	89	16,2	3,56	259	378	55
17	87	20,6	4,42	135	135	81
18	202	21,0	10,47	390	1358	Nd
19	174	54,3	23,32	223	297	33
20	100	14,2	3,5	275	90	64
21	97	22,6	5,41	211	287	44
22	135	16,7	5,56	231	236	46
23	102	25,8	6,49	199	122	47
24	88	34,4	7,47	331	278	56
25	106	44,1	11,54	364	110	47
26	114	42,9	12,07	277	112	44
27	103	42,8	10,88	145	101	32
28	204	21,0	10,57	152	138	39
29	171	12,2	5,15	217	192	47
30	121	34,4	10,27	227	139	43

NOTA: Nd:
Não dosado

TABELA 7 - CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE PACIENTES ESTUDADO - VALORES INDIVIDUAIS DE AST, ALT, FA E γ -GT

Nº DE PACIENTES	AST(U/L)	ALT (U/L)	FA (U/L)	γ -GT (U/L)
1	24	1	159	17
2	12	0	232	30
3	19	6	218	25
4	17	6	178	59
5	12	0	157	17
6	30	8	236	258
7	60	0	198	60
8	12	2	19	17
9	20	8	204	25
10	10	0	221	19
11	18	7	141	26
12	20	2	254	54
13	16	3	148	18
14	18	0	356	38
15	39	7	262	86
16	23	7	254	28
17	12	7	171	17
18	24	2	189	10
19	13	3	185	3
20	16	3	291	55
21	12	5	130	24
22	17	0	208	31
23	26	9	247	35
24	20	2	191	41
25	23	6	215	61
26	10	3	192	18
27	10	5	223	50
28	18	0	227	15
29	17	4	143	85
30	15	7	159	17
				63

Os níveis de colesterol total apresentaram correlação estatisticamente significativa com EH-US ($r=0,35$; $p= 0,05$), com EH-HIS ($r=0,54$; $p= 0,0001$) e com esteato-hepatite ($r=0,53$; $p= 0,002$). Não houve correlação estatisticamente

significante com IMC ($r = -0,30$; $p = 0,105$), HAS ($r = 0,13$; $p = 0,477$), DM ($r = 0,16$; $p = 0,394$), insulina ($r = 0,20$; $p = 0,278$), *HOMA-IR* ($r = 0,04$; $p = 0,822$), ALT ($r = 0,16$; $p = 0,394$), AST ($r = 0,16$; $p = 0,394$), γ -GT ($r = 0,23$; $p = 0,220$) e fibrose ($r = 0,22$; $p = 0,905$) (tabela 8 e 9).

TAABELA 8 - NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA DAS CORRELAÇÕES ENTRE COLESTEROL TOTAL E TRIGLICERÍDEOS E OS PARÂMETROS IMC, HAS, DM, INSULINA E *HOMA-IR*

	IMC	HAS	M	INSULINA	HOMA-IR
Colesterol	0,105	0,477	0,328	0,278	0,822
Triglicerídeos	0,271	0,414	,004*	0,394	0,164

*Estatisticamente significativa

TABELA 9 - NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA DAS CORRELAÇÕES ENTRE COLESTEROL TOTAL, TRIGLICERÍDEOS E OS PARÂMETROS EH-US, EH-HIS, ESTEATO-HEPATITE, FIBROSE, ALT, AST E γ -GT

	H-US	H-HIS	ESTEATO-HEPATITE	FIBROSE	ALT	AST	γ -GT
Colesterol	,05*	,001*	0,002*	0,905	,394	0,394	0,22
Triglicerídeos	,045*	,002*	0,002*	0,441	,05*	0,05*	0,025*

*Estatisticamente significativa

Na avaliação pela ultra-sonografia, o diagnóstico de esteatose hepática (EH-US) ocorreu em 29 pacientes (96,66%), 14 deles (46,66%) com EH-US grau I, 12 pacientes (40%) com EH-US grau II e 3 pacientes (10%) com EH-US grau III.

Um paciente apresentou US hepática normal (tabelas 10 e 11).

Na avaliação pela histologia, o diagnóstico de esteatose hepática (EH-HIS) ocorreu em 29 pacientes (96,66%), 12 deles com EH-HIS grau I (40%), 13 com EH-HIS grau II (43,33%) e 4 pacientes com EH-HIS grau III (13,33%). Um paciente apresentou a biópsia hepática normal (tabelas 10 e 11). Esteato-hepatite ocorreu em 17 pacientes (56,66%), sendo classificada como leve em todas as biópsias (tabelas 10 e 12). A fibrose hepática ocorreu em 8 pacientes (26,66%), sendo classificada como grau I em todas as biópsias (tabela 10 e 13).

TABELA 10 - RESULTADOS DOS ESTUDOS ULTRA-SONOGRÁFICOS E HISTOLÓGICOS DOS PACIENTES

Nº DE PACIENTES	ESTEATOSE-US	ESTEATOSE HISTOLOGIA	ESTEATO-HEPATITE HISTOLOGIA	FIBROSE HISTOLOGIA
1	I	I	AUSENTE	0
2	II	II	LEVE	0
3	I	II	LEVE	0
4	II	I	LEVE	0
5	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	0
6	I	II	LEVE	0
7	III	III	LEVE	0
8	I	I	AUSENTE	0
9	I	I	AUSENTE	0
10	I	I	AUSENTE	0
11	I	III	LEVE	I
12	I	I	AUSENTE	0
13	I	II	AUSENTE	0
14	III	II	AUSENTE	0
15	II	II	LEVE	I
16	II	II	LEVE	0
17	I	I	AUSENTE	9
18	II	II	LEVE	0
19	II	II	LEVE	0
20	II	I	AUSENTE	I
21	I	II	LEVE	0
22	I	III	LEVE	0
23	II	II	LEVE	I
24	III	III	LEVE	I
25	I	II	LEVE	0
26	II	II	LEVE	0
27	II	I	AUSENTE	I
28	I	I	AUSENTE	0
29	II	I	LEVE	I
30	II	I	AUSENTE	I

TABELA 11- - PREVALÊNCIA DE ESTEATOSE PELA HISTOLOGIA E ESTEATOSE PELA ULTRA-SONOGRAFIA

	ESTEATOSE-HIS	ESTEATOSE-US
Ausência	1(3,33%)	1(3,33%)
Grau I	12(40%)	14(13,66%)
Grau II	13(43,33%)	12(40%)
Grau III	4(13,33%)	3(10%)

TABELA 12 - PREVALÊNCIA DE PACIENTES COM ESTEATO-HEPATITE PELA HISTOLOGIA

	ESTEATO-HEPATITE
Ausência	13(43,33%)
Leve	17(56,66%)
Moderada	-
Intensa	-

ABELA 13 - PREVALÊNCIA DE ESTEATOSE PELA HISTOLOGIA FIBROSE PELA HISTOLOGIA

	ESTEATO-HEPATITE
Ausência	22(73,33%)
Grau I	8(26,66%)
Grau II	-
Grau III	-
Grau IV	-

O grau de EH-HIS apresentou correlação estatisticamente significativa com níveis de colesterol total ($r=0,35$; $p=0,05$), triglicerídeos ($r=0,36$; $p=0,045$) (gráfico 1), DM ($r=0,35$; $p=0,05$) e níveis de γ -GT ($r=0,40$; $p=0,03$). Não houve correlação estatisticamente significativa com IMC ($r=0,26$; $p=0,12$), HAS ($r=0,04$; $p=0,812$), insulina ($r=0,27$; $p=0,152$), *HOMA-IR* ($r=0,24$; $p=0,152$) (tabela 14).

GRÁFICO 1- CORRELAÇÃO ENTRE EH-US E NÍVEIS DE COLESTEROL- TOTAL TRIGLICERÍDEOS

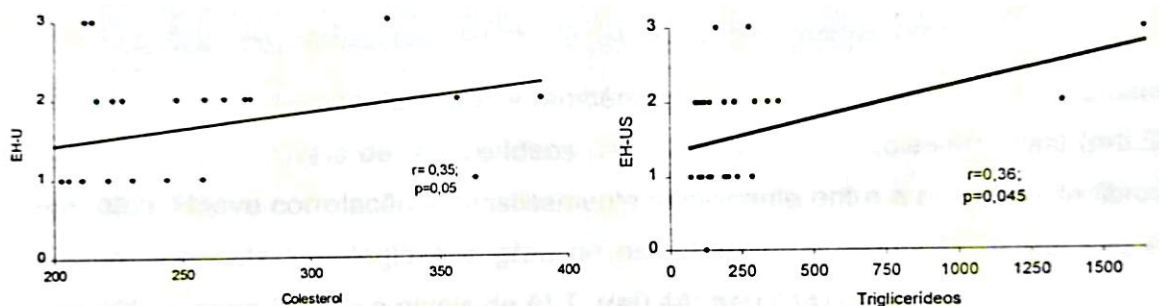


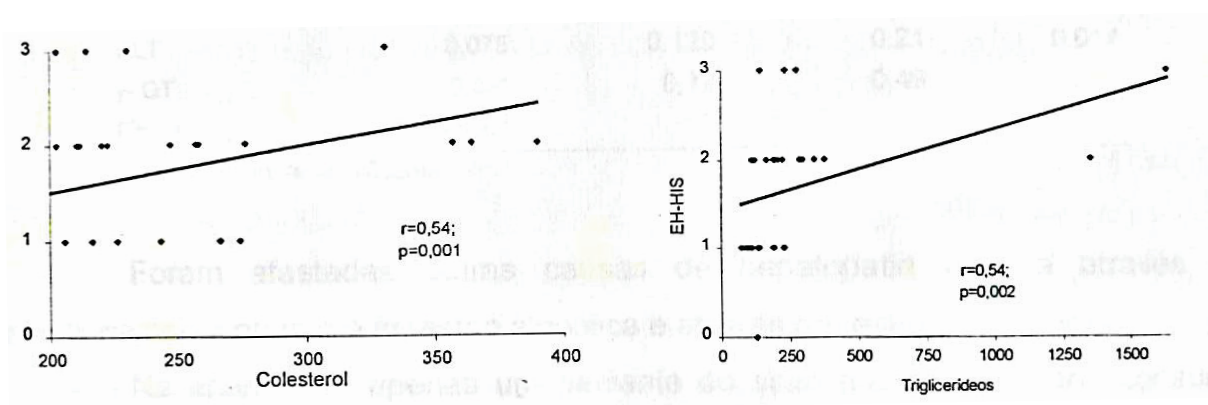
TABELA 14 - CORRELAÇÃO ENTRE OS GRAUS DE EH-US E EH-HIS E OS PARÂMETROS IMC, HAS, COLESTEROL TOTAL, TRIGLICERÍDEOS, DIABETE MELITO, INSULINA, HOMA-IR E γ -GT

	EH-US		EH-HIS	
	r	p	r	p
IMC	0,29	0,12	-0,13	0,49
HAS	0,04	0,812	0,11	0,55
Colesterol	0,35	0,05*	0,54	0,001*
Triglicerídeos	0,36	*	0,54	0,002*
DM	0,35	0,05*	0,07	0,70
Insulina	0,27	0,152	0,07	0,70
HOMA-IR	0,27	0,152	0,17	0,362
γ -GT	0,40	0,03*	0,07	0,72

*Estatisticamente
significante

O grau de EH-HIS apresentou correlação estatisticamente significativa com níveis de colesterol total ($r=0,54$; $p=0,001$) e triglicerídeos ($r=0,54$; $p=0,002$) (gráfico 2). Não houve correlação estatisticamente significativa com IMC ($r=0,13$; $p=0,49$), HAS ($r=0,11$; $p=0,55$), DM ($r=0,07$; $p=0,70$), insulina ($r=0,07$; $p=0,70$), HOMA-IR ($r=0,17$; $p=0,362$) e níveis de γ -GT ($r=0,07$; $p=0,72$) (tabela 14).

GRÁFICO 2- CORRELAÇÃO ENTRE EH-HIS E NÍVEIS DE COLESTEROL TOTAL E TRIGLICERÍDEOS



O grau de esteato-hepatite também apresentou correlação estatisticamente significativa com níveis de triglicerídeos ($r=0,52$; $p=0,002$) e colesterol total ($r=0,53$; $p=0,002$). Houve correlação estatisticamente significativa entre a presença de fibrose evidenciada pela histologia e o grau de esteatose determinado pela US ($r=0,41$; $p=0,026$) e entre fibrose e níveis de ALT ($r=0,44$; $p=0,014$) (tabela 15).

Houve uma tendência a correlação entre os graus de esteatose hepática determinados pela ultra-sonografia e histologia, quando considerados os graus de comprometimento hepático ($r=0,33$; $p=0,07$) (gráfico 3).

GRÁFICO 3- CORRELAÇÃO ENTRE EH-US X EH-HIS

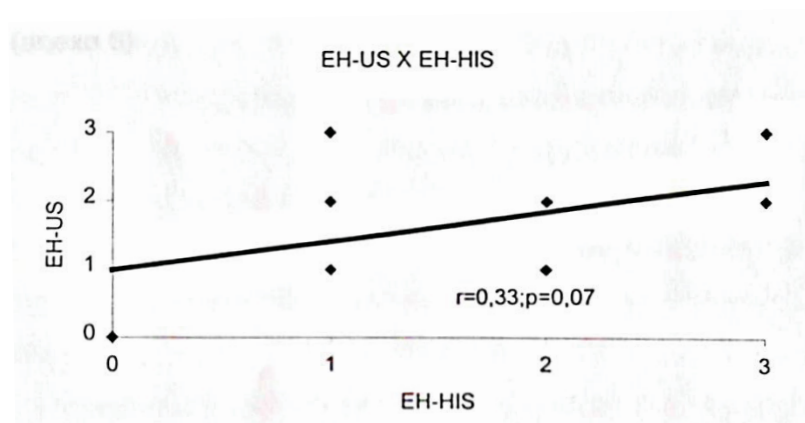


TABELA 15 - NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA DAS CORRELAÇÕES ENTRE OS PARÂMETROS EH-US, EH-HIS, ESTEATO-HEPATITE E FIBROSE COM HAS, NÍVEIS DE COLESTEROL TOTAL, TRIGLICERÍDEOS, INSULINA, HOMA-IR, ALT, γ -GT E FIBROSE

	ESTEATOSE -US	ESTEATO SE-HIS	ESTEATOSE -HEPATITE	FIBROSE
HAS	0,812	0,55	0,234	0,38
Colesterol	0,05*	0,001*	0,002*	0,949
Triglicerídeos	0,045*	0,002*	0,002*	0,574
Insulina	0,152	0,70	0,253	0,316
HOMA-IR	0,152	0,362	0,44	0,319
ALT	0,075	0,12	0,21	0,014
γ -GT	0,03*	0,72	0,49	0,60
Fibrose	0,026*	-	-	1

* Estatisticamente significante

Foram afastadas outras causas de hepatopatia crônica através de questionamento quanto à ingestão alcoólica e através de testes laboratoriais.

Na anamnese, apenas um paciente do sexo masculino referiu consumir cerca de 20g de álcool aos finais de semana. Os demais pacientes negaram consumo mais significativo.

As dosagens de ceruloplasmina, e α -1 antitripsina foram normais. Das vinte e cinco pacientes femininas, dez apresentaram níveis de ferro reduzidos no pré-operatório e quatorze pacientes níveis normais; dos cinco pacientes masculinos, três apresentaram níveis de ferro reduzido e dois pacientes níveis normais. Também

foi investigado o uso de drogas potencialmente causadoras de doença hepática de origem não-alcoólica (anexo 5). Todos os pacientes do estudo apresentaram sorologia negativa para vírus B e C. Apenas um paciente apresentou título do anticorpo anti-músculo liso com valor de 1/40 e anticorpo anti-nuclear com valor de 1/20 e, numa segunda dosagem, ambos autoanticorpos apresentaram-se não reagentes (anexo 5).

5 DISCUSSÃO

As comorbidades mais comuns associadas à obesidade incluem resistência à insulina (RI), DM do tipo 2, dislipidemias, HAS, doenças cardiovasculares e osteoartrose (VAN ITALIE 1985; BRAY, 1998). Sequelas gastrointestinais comuns da obesidade incluem refluxo gastroesofágico, colelitíase, doença hepática gordurosa de origem não alcoólica (NAFLD) e esteato-hepatite não-alcoólica (NASH), e esteato-hepatite não-alcoólica (NASH), sendo esta atualmente reconhecida como uma causa importante de doença hepática progressiva (SHETT & GORDON & CHOPRA, 1997).

As primeiras lesões hepáticas estudadas associadas à obesidade foram a esteatose, considerada a lesão predominante e mais significativa, e a necroinflamação (ZELMAN, 1952; WESTWATER & FAINER, 1952; KERN *et al.*, 1973; MARUBBIO *et al.*, 1979; BRAILLON *et al.*, 1985). Posteriormente um comprometimento hepático mais grave, NASH, também foi identificado em obesos, observando-se ainda a semelhança desta alteração com o quadro de doença hepática alcoólica (ADLER & SCHAFFNER, 1979; LUDWIG *et al.*, 1980; NASRALLAH *et al.*, 1981).

A suspeita de NASH surge geralmente da detecção de teste de bioquímica hepática alterados, onde elevações leves nos níveis das aminotransferases são observadas, podendo ocorrer alteração também nos níveis de FA e γ -GT (DIEHL, 1999). No entanto, na NAFLD e NASH, os testes de bioquímica hepática podem estar normais mesmo na presença de lesão hepática importante como a cirrose (PRATT & KAPLAN, 1999).

Na população de pacientes que se submetem à cirurgia bariátrica, há pouca correlação entre as alterações nos testes de bioquímica hepática e a biópsia hepática. Na análise de 242 pacientes obesos que se submeteram à cirurgia de

bypass intestinal, 28 a 40% deles não apresentaram alterações laboratoriais, mas tiveram alterações histológicas nas biópsias. Este mesmo estudo evidenciou que quanto mais testes encontravam-se alterados num mesmo paciente, maior era a gravidade da lesão histológica (GALAMBOS & WILLS, 1978).

Os testes de bioquímica hepática podem apresentar maior alteração nos pacientes com graus mais elevados de esteatose determinada pela histologia, particularmente os níveis de ALT, sugerindo uma maior sensibilidade desta enzima em detectar esteatose em pacientes com diagnóstico de obesidade grave (LUYCKX, *et al.*, 1998; RATZIU *et al.*, 2000). A ALT encontra-se em níveis mais altos no fígado. Portanto, sua elevação sérica está mais frequente e especificamente associada a dano hepático, embora ambas aminotransferases possam se alterar quando ocorre agressão ao fígado, não sendo necessária a necrose de hepatócitos (ISHAK *et al.*, 1995; PRATT & KAPLAN, 2000).

Apesar de todas essas considerações, os testes de bioquímica hepática não são diagnósticos e eles também encontram-se alterados em outras doenças hepáticas, como por exemplo na hepatite ocasionada pelo consumo de álcool, embora neste caso, os níveis de AST estejam habitualmente mais altos que os de ALT, o que contrasta com a esteatose de origem não alcoólica (ITOH & YUGEL & KAWAGOE, 1987; DIEHL & GOODMAN & ISHAK, 1988; POWELL *et al.*, 1990; BACON *et al.*, 1994; ÂNGULO *et al.*, 1999)

No presente estudo, a hipertrigliceridemia foi o parâmetro que se correlacionou fortemente com o comprometimento hepático. Dos vinte e nove pacientes com esteatose hepática pela histologia e ultra-sonografia, quinze apresentaram hipertrigliceridemia. Os pacientes com triglicérides elevados apresentaram elevação nos níveis de ALT, AST, γ -GT e maior comprometimento hepático com graus mais elevados de esteatose pela histologia ($p=0,002$) e esteato-hepatite ($p=0,002$), e graus mais elevados de esteatose pela ultra-sonografia ($p=0,045$). Além da hipertrigliceridemia, a hipercolesterolemia pode estar associada à NASH (LUDWIG *et al.*, 1980; BRAILLON *et al.*, 1985; DIEHL *et al.*, 1988; TELI *et al.*, 1995; RATZIU *et al.*, 2000). Pacientes com níveis elevados de colesterol total também apresentaram níveis mais elevados de esteatose pela histologia e esteato-hepatite com $p=0,001$ e $0,002$ respectivamente e graus mais elevados de esteatose pela ultra-sonografia com $p=0,05$.

Quando a biópsia hepática é indicada para auxílio diagnóstico na presença de alterações persistentes nos testes de bioquímica hepática (ALT, AST e γ -GT), níveis isoladamente elevados de ALT se correlacionam com a fibrose encontrada na histologia (SKELLY & JAMES & RYDER, 2001). Alguns autores correlacionam, além da ALT, outras variáveis como idade, IMC e níveis de triglicerídeos com fibrose, e propõem a utilização de todos estes parâmetros para identificar quais pacientes com obesidade e teste de bioquímica hepática alterados deveriam se submeter a biópsia, utilizando-os como preditores do diagnóstico de fibrose (ÂNGULO *et al.*, 1999).

Houve correlação estatisticamente significativa entre níveis de ALT e fibrose ($p=0,014$), e, apesar do n pequeno (dois pacientes), este dado está em concordância com relatos da literatura. Não houve correlação estatisticamente significativa entre a presença de fibrose e os outros parâmetros como IMC, HAS, níveis de triglicerídeos e colesterol total, presença de DM, níveis de insulina, *HOMA-IR*, e γ -GT. Desta forma, não se pôde valorizar outros parâmetros, além dos níveis de ALT como indicadores de fibrose como propõe Angulo *et al.* (1999).

Como já mencionado anteriormente, as alterações hepáticas são frequentes nos pacientes com obesidade. Estudando 1515 pacientes com diagnóstico de obesidade grave, Andersen & Gludd (1984) encontraram esteatose em 80% das biópsias, inflamação portal em 33%, fibrose em 29% e cirrose em 3%. Apenas 12% das biópsias apresentaram morfologia normal, demonstrando, segundo os autores, que as alterações hepáticas são frequentes nos obesos, ainda que não obrigatórias. Em outro estudo com 61 pacientes portadores de obesidade grave, a esteatose hepática esteve presente em 85% dos casos, associada em 23% com inflamação portal e 2% com fibrose hepática (ANDERSEN & CHRISTOFFERSEN & GLUUD, 1984). Na avaliação de 528 pacientes com obesidade grave que se submeteram à cirurgia bariátrica e à biópsia intra-operatória, a esteatose ocorreu em 74% das biópsias, *NASH* em 10%, fibrose em 1% e cirrose em 0,4%, sendo 21% das biópsias consideradas normais (LUYCKX *et al.*, 1998)

Bacon *et al.* (1994) em estudo foram afastadas outras causas de doença hepática, encontraram 39% de fibrose em 33 pacientes com *NASH*, sendo 6% com fibrose portal, 18% com fibrose em septos e 15% com cirrose estabelecida. Ratzliff (2000) realizou estudo em total de 93 pacientes, também encontrando alta prevalência de fibrose hepática, com 30% dos casos apresentando fibrose em septos e, 11% já com cirrose.

No presente estudo, a esteatose hepática foi evidenciada em 96,6% das biópsias realizadas, esteato-hepatite (*NASH*) em 56,66% e fibrose em 26,66%.

A maior prevalência de *NASH* e fibrose deve-se provavelmente a um percentual maior de pacientes com DM (40%) comparativamente ao estudo de Luyckx (1998), onde a intolerância à glicose e o DM estiveram presentes em 17% dos pacientes. Não houve nenhum caso de cirrose, e a fibrose, quando presente, não ultrapassou o Grau I, provavelmente devido ao fato dos critérios de seleção utilizados no presente estudo excluírem pacientes que consumiam quantidades significativas de álcool (consumo considerado como aceitável foi até 20g/dia). Em um trabalho com 50 pacientes obesos não selecionados, a fibrose e cirrose hepáticas foram encontradas em 8% dos pacientes em ambas as situações. Tais alterações estiveram sempre relacionadas a uma ingestão aumentada de álcool (consumo acima de 80g/dia nos homens e 60g/dia nas mulheres), comprovando que o consumo de álcool associado à obesidade leva a um comprometimento hepático maior (BRAILLON *et al.*, 1985).

Os graus de esteatose e esteato-hepatite evidenciados pela histologia não apresentaram correlação estatisticamente significativa com IMC, HAS, DM, níveis de insulina e com *HOMA-IR*. Houve correlação estatisticamente significativa entre esteatose e esteato-hepatite com os níveis de colesterol total e triglicerídeos. Alguns estudos relatam correlação entre os graus de obesidade e a prevalência e a gravidade da esteatose e *NASH* (WANLESS & LENTZ, 1990; LUYCKX *et al.*, 1998; ANGULO *et al.*, 1999). Outros estudos, no entanto, não mostram esta correlação (POWELL *et al.*, 1990; MATTEONI *et al.*, 1999).

Existem aqueles que valorizam a hiperinsulinemia e a RI como fatores importantes no comprometimento hepático (MARCHESINI *et al.*, 1999; TANKURT *et al.*, 1999; SHIVAKUMAR *et al.*, 2002). No estudo de Marchesini *et al.*, a RI foi o fator preditivo que apresentou maior correlação com a presença de *NASH*.

No presente estudo, não houve correlação estatisticamente significativa entre os graus de comprometimento hepático pela histologia e IMC em concordância com Powell *et al.*, (1990) e Matteoni (1999). Dos vinte e nove pacientes com esteatose deste estudo, vinte e sete apresentaram RI e vinte hiperinsulinemia de jejum. A falta de correlação estatisticamente significativa entre os graus de comprometimento hepático, insulina e *HOMA-IR* deve-se ao *n* pequeno, uma vez que nesta situação o teste estatístico tende a ser conservador.

Concordando com a literatura, no presente trabalho, nenhum dado clínico ou laboratorial pôde garantir ou excluir o diagnóstico de esteatose e *NASH*. A biópsia hepática continua a ser o método diagnóstico que vai determinar a gravidade do comprometimento hepático na obesidade, principalmente a partir do achado de fibrose (BACON *et al.*, 1994; RATZIU, 2000; BRUNT, 2001).

É importante ressaltar que outras causas de hepatopatia foram excluídas, sendo a obesidade responsável pelo dano hepatocelular encontrado. Se imaginarmos que a população de obesos vem aumentando progressivamente no Brasil, e que, por projeção aproximadamente 27% dos pacientes com obesidade grave terão fibrose, podemos compreender a importância da investigação hepática (LEE, 1989; POWELL *et al.*, 1990; BACON *et al.*, 1994).

A biópsia hepática, apesar de ser considerada padrão ouro para diagnóstico da lesão hepática, é um método que implica em riscos para o paciente, em especial para o obeso grave. A ultra-sonografia desta forma, por se tratar de método não-invasivo, representa uma boa alternativa diagnóstica.

A sensibilidade da US em doenças focais varia de 58 a 100% quando a lesão apresenta cerca de 1cm de diâmetro. Em doenças difusas, como na esteatose, a sensibilidade é de 46 a 92% (OCHS *et al.*, 1994). Existem diversos estudos sobre as características ultra-sonográficas da infiltração gordurosa em associação às alterações metabólicas, ocorre neste caso um acometimento difuso do fígado (VAN STEENBERGEN & LANCKMANS, 1995).

Estudos sobre as características ultra-sonográficas da infiltração gordurosa do fígado apontam para um consenso de que a infiltração promove um aumento na ecogenicidade hepática. De acordo com a classificação proposta por Scatarige *et al.*, (1984), tanto o aumento na ecogenicidade, quanto a atenuação do feixe de ultra-som resultam na menor visibilidade da parede dos vasos intra-hepáticos e do diafragma e são considerados parâmetros de esteatose hepática.

Alguns autores não consideram a US um bom método para a avaliação hepática dos indivíduos obesos, devido ao prejuízo na qualidade da imagem obtida pela US promovida pelo distanciamento entre o transdutor e o órgão a ser examinado, secundário aos depósitos de gordura subcutânea e intra-abdominal (OCHS *et al.*, 1994).

O aumento da espessura do pâncreas adiposo leva a uma atenuação do feixe sonoro com consequente obscurecimento da imagem, podendo levar a diagnóstico falsos ou a resultados falso-negativos (HABERKORN *et al.*, 1993).

No estudo de Scatarige *et al.* (1984), no qual a classificação de EH-US hepática usada neste estudo se baseia, a ultra-sonografia foi capaz de detectar a presença de esteatose hepática em 31 pacientes que apresentaram esteatose também pela tomografia computadorizada do fígado (100% de verdadeiros positivos), sem nenhum falso negativo, resultando numa acurácia de 85% e valor preditivo positivo de 81%. Num outro estudo em que 142 pacientes foram avaliados em relação às alterações hepáticas avaliadas pela histologia e pela ultra-sonografia, o autor encontrou 97% de acurácia da US em detectar a esteatose hepática (WEISS, 1979).

Noventa por cento dos indivíduos estudados por Foster *et al.* (1980) com diagnóstico histológico de esteatose moderada ou grave tinham US hepática compatível com esteatose. Joseph *et al.* (1991) avaliaram prospectivamente 50 pacientes pela histologia hepática e US. Trinta e seis pacientes do total apresentaram esteatose hepática diagnosticada pela histologia e, destes, 32 também apresentaram esteatose hepática vista pela US (89% dos pacientes).

No presente estudo, a esteatose hepática foi evidenciada pela US em 29/30 (96%) pacientes e, na avaliação histológica do fígado, a esteatose esteve presente também em 29/30 (96%) pacientes, com forte tendência à correlação entre os métodos quando considerados os graus de comprometimento ($p=0,07$).

Na cirrose hepática, ocorre aumento na ecogenicidade hepática de forma mais grosseira e alteração no bordo hepático, e estas características são, na maior parte das vezes, suficientes para distinção entre o fígado cirrótico e aquele com esteatose. Entretanto existe uma população de pacientes em que as duas situações coexistem e os achados ultra-sonográficos se superpõem. As dificuldades em determinar se existe apenas esteatose ou a associação com outras alterações são discutidas por diversos investigadores (GOSINK *et al.*, 1979; JOSEPH *et al.*, SAADEH *et al.*, 2002). Nenhum paciente do presente estudo apresentou cirrose evidenciada pela US ou pela histologia, e a presença de fibrose na histologia não ultrapassou o grau I, não ocorrendo dificuldades no diagnóstico da EH-US.

Num estudo sobre alterações ultra-sonográficas e, 251 pacientes adultos obesos, verificou-se uma frequência de esteatose maior no grupo de pacientes com

IMC ≥ 40 kg/m² (49,6%) em relação ao grupo com IMC < 40 kg/m² (35,35%), e as provas de bioquímica hepática e os níveis de colesterol-total e HDL-colesterol não diferiram entre os dois grupos. No entanto os níveis de glicemia, triglicerídeos e ácido úrico foram mais elevados no grupo com obesidade grave. Os autores sugerem que a maior presença de alteração ultra-sonográfica compatível com esteatose pode estar relacionada a maior frequência de alterações metabólicas nesta população (ARAÚJO *et al.*, 2000). No grupo avaliado neste trabalho. A EH-US também apresentou correlação estatisticamente significativa com níveis de colesterol total ($p=0,05$) e de triglicerídeos ($p=0,045$), DM ($p=0,05$), níveis de γ -GT ($p=0,003$) e fibrose ($p=0,026$). Tais resultados estão em concordância com os achados de Araújo *et al.*, (2000), em que os pacientes com alterações metabólicas apresentaram graus mais elevados de esteatose na US, sendo a elevação de γ -GT um marcador destas alterações (PRATT & KAPLAN, 1999). A correlação entre o grau de fibrose e EH-US deve-se provavelmente ao aumento na ecogenicidade que ocorre quando da presença de fibrose e cirrose (SCATARIGE, 1984). Desta forma, o uso da US mostrou-se um método eficaz no diagnóstico de esteatose hepática, e todos os pacientes que apresentaram esteatose pela US tiveram confirmação da presença desta pela histologia. O único paciente que não apresentou esteatose pela US também apresentou a histologia hepática normal.

Para pacientes com *NAFLD* associada ao DM; com dislipidemia; obesos, com ou sem alterações metabólicas; para pacientes que se submeteram à cirurgia de *bypass* intestinal ou à hiperalimentação, a determinação da esteatose hepática pela US fornece informações clínicas relevantes que podem justificar testes de bioquímica hepática alterados ou hepatomegalia (SCATARIGE *et al.*, 1984).

Baseados na constatação de que a US é um método simples, não-invasivo e rápido para *screening* e acompanhamento de pacientes com diagnóstico de esteatose hepática (SPUHLER *et al.*, 1981), propomos sua utilização como método diagnóstico e de seguimento de pacientes obesos, principalmente quando alterações metabólicas como DM, hipertrigliceridemia e/ou hipercolesterolemia estiverem presentes.

Alguns autores no passado acreditavam que as alterações histológicas na *NAFLD* eram leves e que não deverão ser valorizadas (MASSARRAT *et al.*, 1974; ANDERSEN & GLUUD, 1984; ANDERSEN & CHRISTOFFERSEN & GLUUD, 1984). Entretanto, a biópsia hepática é ainda considerada “padrão ouro”, citando Sheth

(1997), a “pedra angular” do diagnóstico de *NASH* e suas complicações hepáticas. Apesar de concordarmos com estas afirmações, nossos dados não são suficientes para indicar a biópsia hepática para todos os pacientes obesos com presença de esteatose diagnosticada pela US. Observamos ainda que as alterações metabólicas se correlacionaram mais com os dados de histologia e US do que os testes de bioquímica hepática.

Sugerimos a continuidade do estudo na população com obesidade grave com o intuito de identificar quais fatores poderiam ser utilizadas como “preditivos” de maior comprometimento hepático. Estes fatores poderiam ser utilizados para auxiliar na indicação de quais pacientes com obesidade grave deveriam se submeter à biópsia hepática.

6 CONCLUSÃO

1) A presença de esteatose hepática evidenciada pela ultra-sonografia foi prevalente na população com obesidade grave (96,66%) e a ultra-sonografia se correlacionou de forma estatisticamente significativa com níveis elevados de colesterol total e triglicerídeos, presença de DM, níveis elevados de γ -GT e fibrose, não havendo correlação com os demais parâmetros clínicos e laboratoriais.

2) A presença de esteatose hepática evidenciada pela histologia foi prevalente (96,66%), com o achado de esteato-hepatite em 56,66% e fibrose em 26,66% dos casos. Houve correlação estatisticamente significativa entre EH-HIS e esteato-hepatite com níveis de colesterol total e triglicerídeos.

3) Todos os pacientes que apresentaram esteatose hepática pela ultra-sonografia apresentaram esteatose pela histologia com tendência a correlação entre os métodos, quando considerados os graus de comprometimento hepático.

REFERÊNCIAS

- ADLER, M.; SCHAFFNER, F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. **Am. J. Med.**, v.67, p. 811-816, 1979.
- ANDERSEN, T.; GLUUD, C. Liver morphology in morbid obesity: a literature study. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v.8, p. 97-106, 1984.
- ANDERSEN, T.; CHRISTOFFERSEN, P.; GLUUD, C. The liver in consecutive patients with morbid obesity: a clinical, morphological, and biochemical study, **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v.8, p. 107-115, 1984.
- ANGULO, P.; KEACH, J.C.; BATTS, K. P.; LINDOR, K. D. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. **Hepatology**, v.30, p. 1356-1362, 1999.
- ANGULO, P.; LINDOR, K. D. Insulin resistance and mitochondrial abnormalities in NASH; a cool look into a burning issue. **Gastroenterology**, v.120, p.1281-1285, 2001.
- ANGULO, P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N. Engl. J. Med.*, v.346, p.1221-1231, 2002.
- ARAÚJO, L.M. B.; SANTIAGO, R.; OLIVEIRA, D.S.A.; NUNES, D. Esteatose hepática em mulheres obesas. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.42, p.456-460, 1998.
- ARAÚJO, L.M. B.; OLIVEIRA, D.S.A.; FERRAZ, L.; NUNES, D. Esteatose hepática em obesos mórbidos e não mórbidos. **Boletim da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) Regional Ba/SE**, p. 14-18, 2000.
- BACON, B. R, FARAHVASH, M. J.; JANNEY, C. G.; NEUSCHWANDER-TETRI, B. A. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. **Gastroenterology**, v. 107, p. 1103-1109, 1994.
- BELLENTANI, S.; SACCOCCIO, G.; MASUTTI, F *et al.* Prevalence and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. **Ann. Intern. Med.**, v.132, p. 112-117, 2000.
- BRAILLON, A.; CARON, J.P; HERVÉ, M. A.; DEGOTT, C.; QUENUM, C. Liver in obesity. **Gut**, v.26, p. 133-139, 1985.
- BRAY, G. A. Obesity: a time bomb to be defused. **Lancet**, v. 352, p.160-161, 1998.
- BRUNT, E.M. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. **Semin. Liver Dis.** v.21, p. 3-16, 2001.
- BURT, A. D.; MUTTON, A.; DAY, C. P. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. **Semin. Diagn. Patol.**, v. 15, p. 246-258, 1998.

CAPELLA, J. F.; CAPELLA, R. F. The weight reduction operation of choice: vertical banded gastroplasty or gastric bypass. **Am. J. Surg.**, v. 171, p. 74-79, 1996.

CALDWELL, S.H.; OELSNER, J.C.I.; HESPENHEIDE, E.E.; BATTLE, E.H.; DRICOLL, C. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. **Hepatology**, v. 29, p. 664-669, 1999.

COUTINHO, W. E FEDERAÇÃO LATINO-AMERICANA DE SOCIEDADES DE OBESIDADE-FLASO. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 43, p. 21-67, 1999.

DANIEL, S.; BEM-MENACHEN, T.; VASUDEN, G.; MA, C.K.; BLUMENKEHL, M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. **Am. J. Gastroenterol.**, v.94, p. 3010-3014, 1999.

DAY, C. P.; JAMES, O. F. W. Hepatic steatosis: innocent bystander or guilty party? **Hepatology**, v.27, p. 1463-1466, 1998.

DIEHL, A. M.; GOODMAN, Z.; ISHAK, K. G. Alcohollike liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. **Gastroenterology**, v.95, p. 1056-1062, 1998.

DIEHL, A. M. Nonalcoholic steatohepatitis. **Semin. Liver Dis.**, v.19 p. 221-229, 1999.

FONG, D.G.; NEHRA, V.; LINDOR, K.D.; BUCHMAN, A. L. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. **Hepatology**, v.32 p. 3-10, 2000.

FOSTER, K. J.; DEWBURY, K. C.; GRIFFITH, A. H.; WRIGHT, D. M. The accuracy of ultrasound in detection of fatty infiltration of the liver. **Br. J. Radiol.**, v.53, p. 440-442, 1980.

GALAMBOS, J. T.; WILLS, C. E. Relationship between 505 paired liver test and biopsies in 242 obese patients. **Gastroenterology**, v.74 p. 11991-1195. 1978.

GAYOTTO, L. C. C. *et al.* Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas. **G.E.D.**, v. 19 p. 137-140, 2000.

GOSINK, B. B.; LEMON, S. K.; SCHEIBLE, W.; LEOPOLD, G. R. Accuracy of ultrasonography in diagnosis of hepatocellular disease. **Am. J. Radiol.**, v.133, p. 19-23, 1979.

HABERKORN, U.; LAYER, G.; RUDAT, V.; ZUNA, L.; LORENZ, A.; van KAICK, G. Ultrasound image properties influenced by abdominal wall thickness and composition. **J. Clin. Ultrasound**, v.21, p.423-429, 1993.

HOIRIGAN, L.F.; MacDONALD, G.E.; PURDIE, D.; WHITEHALL, V.H.; SHORTHOUSE, C.; CLOUSTON, A.; POWELL, E.E. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. **Hepatology**, v.29, p. 1215-1219, 1999.

ISHAK, K.; BAPTISTA, A.; BIANCHI, L.; CALLEA, F.; DE GROOTE, J.; GUDAT, F. *et al.* Histological grading and staging of chronic hepatitis. **J. Hepatal.**, v.22 p. 696-699, 1995.

ITOH, S.; YOGEL, T.; KAWAGOE, K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. **Am. J. Gastroenterol.**, v.82 p. 650-654, 1987.

JAMES, O.; DAY, C. Nonalcoholic steatohepatitis: another disease of affluence. **Lancet**, v.353, p. 1634-1636, 1999.

JOSEPH, A. E. A.; DEWBURY, K. C.; MCGUIRE, P. G. Ultrasound in the detection of chronic liver disease (the "bright liver"). **Br J. Radiol.**, v.52, p.184-188, 1979.

JOSEPH, A. E. A.; SAVERYMUTTU, S. H.; AL-SAM, S.; COOK, M. G.; MAXWELL, J. D. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. **Clin. Radiol.**, v.43, p.26-31, 1991.

KERN, W. H.; HEGER, A. H.; PAYNE, J. H.; DE WIND, L. T. Fatty metamorphosis of the liver in morbid obesity. **Arch. Pathol.**, v.96, p. 324-346, 1973.

KOLOTKIN, R. L.; METER, K.; WILLIAMS, G.R. Quality of life and obesity. **Obes. Rev.**, v.2, p.219-229, 2001.

KUCZMARSKI, R. J.; FLEGAL, K. M.; CAMPBELL, S.M.; JOHNSON, C.L. Increasing prevalence of overweight among U. S. adults. **J. A. M. A.**, v. 272, p. 205-211, 1994.

LEE, R.G. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. **Human Pathol.**, v.20, p.594-598, 1989.

LUDWIG, J.; VIGGIANO, T. R.; MCGILL, D. B.; OTTO B. J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. **Mayo Clin. Proc.**, v.55 p.434-438, 1980.

LUYCKX, F.H.; DESAIVE, C.; THIRY, A.; DEWE, W.; SCHEEN, A, J. GIELEN, J. E.; LEFEBVRE, P. J. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. **Int. J. obes. Relat. Metab. Disorb.**, v.22. p. 222-226, 1998.

MARCHESINI, G.; BRIZI, M.; MORSELLI – LABATE, A. M. *et al.* Association of nonalcoholic fatty disease with insulin resistance. **Am. J. Med.**, v.107, p.450-455, 1999.

MARUBBIO, A T.; RUCKER, R. D. JR; SCHNEIDER, P. D.; HORSTMANN, J. P.; VARCO, R. L.; BUCHWALD, H. The liver in morbid obesity and following bypass surgery for obesity. **Surg. Clin. North Am.**, v.59. 1079-1093, 1979.

MASSARRAT, S.; JORDAN, G.; SAHRAGE. G. *et al.* Five-year follow-up study of patients with nonalcoholic and nondiabetic fatty liver. **Acta Hepato-gastroenterol.**, v.21, p.176-86, 1984.

MASON, E.E. Vertical banded gastroplasty for obesity. **Arch. Surg.** v.117, p.701-701, 1982.

MATTEONI, C.A.; YOUNOSSI, Z. M.; GRAMLICH, T.. BOPARAI, N.; LIU.; Y.C. McCULLOGH, A. J. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. **Gastroenterology**, v.116, p. 1413-1419, 1999.

MATTHEWS, D.R.; HOSKER, J.P.; RUDENSKI, A.S.; NAYLOR, B.A.; TREACHER, D.F.; TURNER,R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v.28, p.412-419,1985.

McCULLOGH, A. J. Update on nonalcoholic fatty liver disease.
J. Clin.Gastroenterol., v.34,p.255-262, 2002.

MEZEY, E. Fatty liver . In: SCHIFF, E.R.; SORELL, M.F.; MADDREY, W.C. (ed) **Schiff's Diseases of the Liver**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999. P. 1185-1197.

MONTEIRO, C.A. Epidemiologia da Obesidade. In: HALPERN, A.; MATOS, A.F.; SUPLICY, H.L.; MANCEINI, M.C.; ZANELLA, M.T. (Ed). **Obesidade**. São Paulo: Lemos Editorial & Gráficos Ltda, 1998.p.15-30.

MONTEIRO, C.A.; CONDE, W.L. A tendlencia secular da obesidade Segundo estratos sociais: nordeste e sudeste do Brasil, 1975-1989-1997. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.43, p.186-194,1999.

NASRALLAH, S. M.; WILLS,C.E.; GALAMBOS, J.T. Hepatic morphology in obesity. **Dig.Dis.Sci.**, v.26, p.325-327, 1981.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH (NIH) CONFERENCE, 1991 Bethesda-Maryland. Gastrointestinal surgery for severe obesity: consensus development conference panel. **Ann Int. Med.**, v. 115, p.956-961, 1991.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH (NIH). The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. NIH-publication number 00-4084, 2000.

NAVEAU, S.; GIRAUD,V. BOROTTO, E.; AUBERT, A.; CAPRON,F.; CHAPUT, J.C. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. **Hepatology**, v. 25, p. 108-111,1997.

NEUSCHWANDER-TETRI, B.A.; BACON, B.R. Nonalcoholic steatohepatitis.
Med. Clin. North Am., V.80,P.1147-1166,1996.

OCHS, A.; ROTTLER, R.M.; SCHOLMERICH, J. Clinical relevance of abnormal liver finding with ultrasound. **Hepato-gastroenterol.**, v.41, p.9-15, 1994.

POWELL, E.E.; COOKSLEY, W.G.E.; HANSON, R.; SEARLE, J.; HALLIDAY, J.W.;

POWELL, L.W. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-study of forty-two patients for up to 21 years. **Hepatology**, v.11,p.74-80, 1990.

PRATT, D. S.; KAPLAN, M.M. Evaluation of the Liver. Laboratory tests. In: SCHIFF, E.R.; SORRELL, M.F.; MADDREY, W.C. (Ed). Schiff's diseases of the liver. Philadelphia: Lipincott-Raven Publishers, 1999. p.205-244.

RAMRAKHIANI, S.; BACON, B.R. Hepatology in the new millennium: advances in viral hepatitis, hepatic disorders, and liver transplantation. **Medical Clinics of North America**, v.84, p.1-22, 2000.

RATZIU,V.; GIRAL, P. ; CHARLOTTE, F.; BRUCKERT, E.; THIBAUT, V.; THEODOROU, I. ; KHALIL, L.; TURPIN, G.; OPOLON, P. Liver fibrosis in overweight patients. **Gastroenterology**, v. 118, p. 1117-1123, 2000.

REID, A. Liver diseases of obesity. In: Comprehensives strategies for the management of obesity, 2001, Harward Medical School- Boston, p. 1-8.

RESENDE C.M.C. Técnica e equipamentos. In : CERRI, G.G.; ROCHA, D. C. **Ultra-Sonografia Abdominal**. São Paulo: Sarvier, 1996.p.15-29.

SAADEH, S.; YOPUNOSSI, Z.M.; REMER, E.M.; GRAMLICH, T.; ONG, J.P. et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, v. 123,p. 745-750, 2002.

SCATARIGE, J.C.; SCOTT,W.; DONOVAN, P. J.; SIEGELMAN, S.S.; SANDERS, R. C. Fatty infiltration of the liver: ultrasonographic and tomographic correlation. **J. Ultrassound Med.**, v. 3, p.9-14, 1984.

SCOPINARO, N.; ADAMI, G.F.; MARINARI , G.M.;GIANETTA,E.; TRAVERSO,E et al. Biliopancreatic diversion. **World J. Surg.**, v.22, p. 936-945,1998.

SHERLOCK, S. Wilson's Disease. In : SCHERLOCK, S. **Diseases of the liver and biliary system**. London: Blackwell Scientific Publications, 1981.p. 357- 364.

SHERLOCK, S. Alcoholic liver disease: **Lancet**,v. 345,p. 227-229, 1985.

SHETH, S.G.; GORDON, F.D.; CHOPRA, S. Nonalcoholic steatohepatitis. **Ann. Int. Med.**, v. 126, p. 137-145,1997.

SHIVAKUMAR, C.; ABEYGUNASEKERA, S.; FARRELL, G.C. etal. NASH and Insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with insulin resistance syndrome. **Hepatology**. V.35, p. 373- 379, 2002.

SILVERMAN, J. F.; O'BRIEN, K. F.; LONG, S. LEGGET, N. et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 85, p. 1349-1355, 1990.

SKELLY, M. M.; JAMES, P.D.; RYDER, S.D. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. **J. Hepatol.**; v. 35, p. 195- 199, 2001.

SPUHLER.A.; POLS, H. ; SANDER.R.; GOTZ, U> Ultrasonography in the diagnosis of fatty liver . *Leber Magen Darm*, v.11, p. 15-20, 1981.

TANKURT, E.; BIBERGLU,S.; ELLIDOKUZ.E. et al. Hyperinsulinemia and insulin resistance in nonalcoholic steatohepatitis. **J. Hepatol.**, v. 31, p. 963-965,1999.

TELI.M.R.; JAMES,O. F. W.; BURT A.D.; BENET. M.K.; DAY.C.P. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. **Hepatology**, v. 22, p. 1714-1719, 1995.

VAN ITALIE, T.B . Health implications of overweight and obesity in the United States. **Ann. Int. Med.**, v.103, p. 983-988,1985.

VAN STEENBERGEN, W.; LANCKMANS. S. Liver disturbances in obesity and diabetes mellitus. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 19, S27-S36,1995.

VEZOZZO, D. C. P.; ROCHA, D.C; CERRI, G.G. In : CERRI,G.G. ; ROCHA.D.C. **Ultra-Sonografia Abdominal**. São Paulo: Sarvier, 1996. P. 61-66.

WANLESS, I.R.; LENTZ , J. S. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study analysis of risk factors. **Hepatology**, v. 12, p. 1106-1110,1990.

WEISS H. Die Stellung der Sonographie im Rahmen der Leberdiagnostik. **Medizinische Klinik der Stadischen**, v. 74, p. 154-160, 1979.

WELTMAN, M.D.; FARRELL, G. C.; HALL, P.; INGELMANN-SUNDBERG,M.; LIDDLE,C. Hepatic cytochrome P\$%) 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. **Hepatology**, v. 27, p. 128-133, 1998.

WESTMASTER, J. D.; FAINER, D. Liver impairment in the obese. **Gastroenterology**, v. 34, p. 686-693, 1952.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO): Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultation obesity. **World Health Organization**. Geneva,1998.

ZELMAN, S. The liver in obesity. **Arch Intern. Med.**, v.90, p. 141-156, 1952.

ZWIEBEL, W. J. Sonographic diagnosis of diffuse liver disease. **Seminars in Ultrasound, CT and MRI**, v. 16, p. 8-15, 1995.

APENDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

- a) Você tem um tipo de doença denominado de: Obesidade grave e está sendo convidado a participar de um estudo intitulado: "Alterações hepáticas em pacientes com obesidade grave : correlações clínica, ultra-sonográfica, anatomopatológica e laboratorial" .É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.
- b) O objetivo desta pesquisa é o de avaliar alterações hepáticas em pacientes obesos, vistas pela ultra-sonografia pré-operatória e correlacionar estas alterações com a biópsia hepática que será realizada durante a cirurgia.
- c) Caso você participe da pesquisa, será necessário fazer uma ultra-sonografia hepática pré-operatória e uma biópsia hepática durante a cirurgia, isto é, a retirada de um fragmento do seu fígado de 1,5cm. Este procedimento será realizado durante a cirurgia, através de visão direta do fígado e sob anestesia geral.
- d) O exame ultras-onográfico, o qual você será submetido, é imprescindível antes da cirurgia para tratamento da obesidade grave, não sendo no entanto invasivo. O único desconforto é o de mobilizar-se na maca de exame.
- e) Os riscos que envolvem o seu tratamento são inerentes ao próprio tratamento cirúrgico e a biópsia hepática, por ser realizada a céu aberto, isto é com visão direta do fígado, apresenta poucos riscos. Pode ocorrer pequeno sangramento em cavidade abdominal, embora nenhum trabalho da literatura tenha descrito esta complicação.
- f) Para tanto você deverá comparecer ao Hospital de Clínicas para consultas médicas de acompanhamento, exames de laboratório pré-operatórios, ultra-sonografia hepática a ser realizada fora do hospital, todo acompanhamento necessário para submeter-se à cirurgia para tratamento da obesidade. O tempo de acompanhamento pré-operatório depende de uma lista de espera, sendo que todo paciente obeso que frequenta o ambulatório de obesidade passa por um tratamento clínico inicial, visando perda de peso. Faz parte do tratamento o acompanhamento endocrinológico, nutricional e psicológico. O acompanhamento pós-operatório é por tempo indefinido, independente do protocolo deste estudo. Contudo os benefícios esperados são: diagnosticar a presença de esteatose hepática por ultra-som, correlacionar este achado com a biópsia hepática (confirmar se existe "gordura no seu fígado"), incluindo-se o grande benefício promovido pela perda de peso, e acompanhar a função do seu fígado.
- g) A médica Dra Fátima Corrêa Sandmann Afonso, telefone 274-3070, encontra-se no ambulatório de obesidade todas as terças-feiras pela manhã e poderá ser contactada diariamente no telefone acima no período da tarde.
- h) Você também, se desejar poderá optar por tratamento alternativo ao que está sendo proposto. Este tratamento alternativo consiste em: 1) tratamento clínico da obesidade grave, com seguimento no ambulatório de obesidade 2) submeter-se à cirurgia, sem realizar a biópsia hepática.
- i) Está garantido todas as informações que você queira, antes durante e depois do estudo.
- j) A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.
- k) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.
- l) Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio H.C.
- m) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

ANEXO 1**APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA**

Curitiba, 01 de março de 2.000.

Ilmo (a) Sr. (a)
Dra. Fátima Correa Sandmann Afonso
Nesta

Prezado(a) Senhor(a):

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado **"ANORMALIDADES HEPÁTICAS NAS PACIENTES SEVERAMENTE OBESOS: CORRELAÇÃO CLÍNICA ECOGRÁFICA E ANATOMOPATOLÓGICA"** está de acordo com as normas éticas estabelecidas pela Resolução nº 196/96 do Ministério da Saúde.

O referido projeto Protocolo HC nº 0214-019/2.000-02, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em reunião realizada no dia 29 de fevereiro de 2.000.

Sendo o que se apresenta para o momento, subscrevo-me,

Atenciosamente

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Renato Tambara Filho".

Prof. Dr. Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em
Seres Humanos do Hospital de Clínicas - UFPR